



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional de Occidente

Tesis para obtener el título de la subespecialidad en
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN LA UMAE DE PEDIATRIA CMNO”

PRESENTA

Dra. Mirian Joselyn Pérez González

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Alma Maritza Huerta Hurtado

ASESORA METODOLÓGICA

Dra. Rosa Ortega Cortés

Guadalajara, Jalisco, México, a 26 enero del 2024



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MEDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **1302**.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO

Registro COFEPRIS **17 CI 14 039 045**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 14 CEI 001 2018022**

FECHA **Lunes, 04 de septiembre de 2023**

Doctor (a) Alma Maritza Huerta Hurtado

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN LA UMAE DE PEDIATRÍA CMNO** 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 **APROBADO**:

Número de Registro Institucional
R-2023-1302-069

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) Ruth Alejandrina Castillo Sánchez
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302



**GOBIERNO DE
MÉXICO**



DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional de Occidente

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

AUTORIZACIÓN

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

R-2023-1302-069

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

NEUROLOGIA PEDIATRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO

DRA. MIRIAN JOSELYN PÉREZ GONZALEZ

**"CARACTERISTICAS CLINICAS Y EVOLUCION EN PACIENTES PEDIATRICOS CON
ESCLEROSIS MULTIPLE EN LA UMAE DE PEDIATRIA CMNO"**

DIRECTOR DE TESIS

DRA. ALMA MARITZA HUERTA HURTADO

ENC. DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DRA. HORACIA CELINA VELARDE SCULL

TESISTA

Dra. Mirian Joselyn Pérez González

Residente de Pediatría

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia Oriente.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matricula: 991446207

Teléfono: 3411454239

Correo electrónico: mirian.yo@hotmail.com

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Alma Maritza Huerta Hurtado

MNF, Neuróloga Pediatra

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia Oriente.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matricula: 991425393

Teléfono: 3334624029

Correo: almamaritza@hotmail.com

ASESORA METODOLÓGICA

Dra. Rosa Ortega Cortés

MNF, Pediatra, Doctora en ciencias médicas

Jefatura de la división de educación en salud

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia Oriente.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matricula: 9951873

Teléfono: 3333991658

Correo: drarosyortegac@gmail.com

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

CMNO: Centro médico nacional de occidente

UMAE: Unidad médica de alta especialidad

EM: Esclerosis múltiple

SNC: Sistema nervioso central

HLA: Antígeno leucocitario humano

FDA: Food and Drug Administration

ADS: Síndrome desmielinizante adquirido

DIS: Diseminación en espacio

DIT: Diseminación en espacio

IPMSSG: Grupo Internacional de Esclerosis Múltiple Pediátrica para la esclerosis múltiple pediátrica y trastornos relacionados

CIS: Síndrome clínicamente aislado

NO: Neuritis óptica

MT: Mielitis transversa

RM: Resonancia magnética

ADEM: Encefalomiелitis diseminada aguda

NMO: Neuromielitis óptica

BOC: Bandas oligoclonales

FIE: Focalización isoeléctrica en agarosa

DMT: Terapia modificadora de la enfermedad

NEDA: Ausencia de evidencia de actividad de la enfermedad

OCT: Tomografía de coherencia óptica

PEV: Potenciales evocados visuales

PESS: Potenciales evocados somatosensoriales

PEA: Potenciales evocados auditivos

EDSS: Escala ampliada del estado de discapacidad

ÍNDICE

I.	Resumen	7
II.	Marco teórico	9
III.	Justificación.....	29
IV.	Planteamiento del problema.....	30
V.	Objetivos.....	31
VI.	Material y métodos.....	32
	A) Tipo y diseño	32
	B) Universo y lugar de trabajo	32
	C) Cálculo muestra.....	32
	D) Criterios de selección.....	32
	E) Variables del estudio.....	32
	F) Operacionalización de variables.....	32
	G) Desarrollo de estudio o procedimientos.....	36
	H) Procesamiento de datos y aspectos estadísticos.....	36
VII.	Aspectos éticos.....	37
VIII.	Recursos, financiamiento y factibilidad.....	41
IX.	Resultados	43
X.	Discusión	50
XI.	Conclusiones.....	53
XII.	Referencias bibliográficas.....	54
XIII	Anexos.....	59
	1 Hoja de recolección de datos.....	59
	2 Carta de consentimiento informado.....	61
	3 Carta de confidencialidad.....	63
	4 EDSS.....	64
	5 NEDA 3.....	68
	6 Gráficas.....	69

I. RESUMEN

TITULO: “CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN LA UMAE DE PEDIATRÍA CMNO”.

La esclerosis múltiple pediátrica es una enfermedad crónica, autoinmune e inflamatoria del sistema nervioso central, que tiene un inicio antes de los 18 años, la incidencia global agrupada de EM pediátrica es de 0,87 por casos por 100,000 niños por año. La fisiopatología hace referencia principalmente a una falla en la inmunotolerancia central y periférica que conduce a una función alterada de las células T y B. La clínica se caracteriza por síntomas de una enfermedad desmielinizante adquirida. El diagnóstico de la EM puede basarse únicamente en los síntomas y signos clínicos o en una combinación de signos clínicos y auxiliares paraclínicos. El curso de la enfermedad en la población pediátrica se presenta con la forma recurrente-remite en >98% de los casos. El manejo de niños y adolescentes con EM requiere de la participación de un equipo multidisciplinario. Las estrategias de manejo actuales se centran en el tratamiento de los ataques agudos, la mejora de los síntomas y la reducción de la actividad biológica a través de terapias modificadoras de la enfermedad. El seguimiento de estos pacientes se realiza tanto mediante clínica como con estudios de laboratorio y gabinete, buscando de manera encarecida lograr una ausencia de la actividad de la enfermedad, así como prevenir recaídas clínicas y la progresión de la discapacidad.

Planteamiento del problema: Hasta el momento no se contaba con datos confiables de la presentación clínica y la evolución de nuestra población pediátrica con EM. Debido a esto surgió la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características clínicas y la evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de esclerosis múltiple en la UMAE de pediatría de CMNO?

Objetivo general: Determinar las características clínicas y la evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de esclerosis múltiple en la UMAE de pediatría de CMNO.

Material, métodos y desarrollo del estudio: Previa valoración y aprobación del protocolo por el comité de ética del hospital se realizó un estudio descriptivo incluyendo

18 pacientes con el diagnóstico de esclerosis múltiple atendidos en la UMAE de pediatría de CMNO entre el 01 de agosto del 2018 al 31 de julio del 2023 que cumplieron los criterios de inclusión.

Resultados y conclusiones: se observó una mayor prevalencia de la enfermedad en las niñas, siendo el sexo femenino el afectado en el 72.2%, con una relación mujer a hombre de 2.6:1. La mediana de edad a la que iniciaron los síntomas de la enfermedad fue de 12.5 años. La mayor proporción de nuestra población presentaron síntomas sensitivos al debut de la enfermedad. El rituximab es el medicamento más utilizado en nuestra población en el 33.3% de los pacientes, seguido de interferón B en el 22.2%. El cambio en la terapéutica inicial por poca respuesta al tratamiento inicial instaurado o por preferencia del médico-paciente fue realizado en el 33.3% de nuestros pacientes. La presencia de factores de riesgo se encontró en el 50% de los pacientes, siendo el estado de portador de VEB y el tabaquismo pasivo los más frecuentemente reportados ambos con un 22.3%. La presencia de recaídas se reporta en el 94.4% de nuestra población con una mediana del número de recaídas de 3, un máximo de 5 y un mínimo de 1. El estado de discapacidad evaluado mediante la escala EDSS, reportó mediana de 3.5 puntos, con un máximo de 7 puntos y un mínimo de 1 punto en el EDSS inicial de nuestros pacientes y una mediana de 1.5 puntos, con un máximo de 4 puntos y un mínimo de 1 punto en el EDSS final. La escala de NEDA 3 que evalúa la ausencia de evidencia de actividad de la enfermedad se cumplió en el 44.4% de nuestros pacientes, mientras que el 55.6% no logran cumplir los criterios. Los PEV fueron en estudio mayormente reportado como anormal en nuestra población, encontrándose con alteraciones en el 22.2% de los pacientes. En base a nuestro estudio podemos concluir que la falta de directrices para el diagnóstico, abordaje y tratamiento de nuestra población con esclerosis múltiple pediátrica obstaculiza la evolución satisfactoria de los pacientes, por lo que partir de este estudio se elaborarán las guías de abordaje y manejo de los pacientes con EM pediátrica, las cuales serán difundidas por los miembros el servicio de neurología pediátrica de nuestro hospital con el fin de brindar la mejor atención a los pacientes.

II. MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

La esclerosis múltiple (EM), es una enfermedad crónica, autoinmune e inflamatoria del sistema nervioso central (SNC), es mayormente diagnosticada en adultos jóvenes, sin embargo, también puede presentarse en los niños, lo que se conoce como EM pediátrica, EM de inicio pediátrico, EM de inicio temprano o EM juvenil. Generalmente se define de esta manera a la EM con un inicio antes de los 18 años.¹

EPIDEMIOLOGÍA

La EM pediátrica es menos común que la EM en la edad adulta.² La incidencia de EM pediátrica varía según la población estudiada, sin embargo, la incidencia global agrupada de EM pediátrica es de 0,87 por casos por 100,000 niños por año.³

Entre el 3-10% de los pacientes con diagnóstico de EM se diagnostican antes de los 16 años y menos del 1% en menores de 10 años.¹

En la adolescencia la proporción de mujeres a hombres con EM aumenta de 2-3: 1, lo que sugiere que el inicio de la menarquia podría jugar algún papel en la patogénesis de la enfermedad.⁴

En comparación con la distribución de EM en adultos, la EM pediátrica muestra heterogeneidad significativa en la incidencia y prevalencia dependiendo de la ubicación geográfica.⁵ Se ha informado que el 67% de la población pediátrica diagnosticada con EM se identifica como raza blanca y el 20.6% como afroamericano. En otras cohortes se ha identificado que del 30.2 al 52% de los pacientes pediátricos con EM o síndrome clínico aislado son hispanos.⁶

La etiología exacta de la EM aún se desconoce, muy probablemente se trate de una enfermedad multifactorial.⁷ Se han identificado múltiples factores de riesgo genéticos y ambientales para la EM pediátrica, de los cuales muchos se comparten con la población adulta.⁸

Los factores de riesgo ambientales incluyen la deficiencia de vitamina D, seropositividad para la infección por el virus de Epstein-Barr, ser fumador pasivo o activo y la obesidad.³

De los factores genéticos se ha identificado que múltiples polimorfismos de un solo nucleótido podrían contribuir al riesgo genético general, se han identificado más de 200 genes podría generar cambios en el gen DRB 1 del antígeno leucocitario humano (HLA) que probablemente desempeñen el papel más importante en la iniciación de la enfermedad.⁷ En la población pediatría el haplotipo HLA-DRB1*1501 es el contribuyente genético mayormente asociado.³

FISIOPATOLOGÍA

De manera normal, las células inmunitarias autorreactivas del SNC se eliminan durante el desarrollo a través de la tolerancia central en el timo (células T) o la médula ósea (células B), sin embargo, algunas de estas pueden escapar de este mecanismo y ser liberadas a la circulación donde se activan mecanismos de tolerancia periféricos para evitar que causen enfermedades autoinmunes. Los mecanismos por los cuales la tolerancia periférica puede fallar incluyen resistencia de las células autorreactivas a la supresión o la presencia de células T reguladoras disfuncionales. Una interacción compleja entre factores de riesgo genéticos y ambientales puede influir en el funcionamiento y la activación de células autorreactivas y conducir a la patogénesis de la EM. Los subconjuntos de linfocitos T primarios implicados en la EM incluyen linfocitos T CD8+ y linfocitos T helper CD4+, TH1 y TH17. Las células T autorreactivas también producen citocinas como el interferón gamma, la interleucina (interleucina 17) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos que pueden contribuir a la patogenia de la EM. Aunque históricamente se pensó que la EM era una enfermedad principalmente causada por células T, en los últimos años el papel de las células B se ha reconocido y caracterizado cada vez más en la fisiopatología de la enfermedad. Las bandas IgG oligoclonales específicas en el LCR son anticuerpos producidos por las células B y se han incluido durante mucho tiempo en los criterios de diagnóstico de la EM, de igual manera, las células B periféricas producen citoquinas proinflamatorias que incluyen linfotóxina- α , interleucina-6, factor de necrosis tumoral-

α y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, las cuales desempeñan parte de las alteraciones incluidas en la fisiopatología de la EM. A su vez, el agotamiento de las células B puede atenuar la actividad proinflamatoria de las células T CD4+ y CD8+. Normalmente, las células B también pueden generar citocinas antiinflamatorias, incluidas interleucina-10, interleucina-35 y el factor de crecimiento transformante β 1, pero la producción de estos en pacientes con EM puede verse afectada.³

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El primer evento de desmielinización del SNC en niños de 18 años o menos, denominados síndromes desmielinizantes adquiridos (ADS) puede representar la presentación clínica inicial de la EM pediátrica.⁹ El cuadro clínico de los ADS varió entre los estudios: el 22-36 % de los pacientes se presentaron como neuritis óptica, el 19-24 % con encefalomielitis diseminada aguda, el 3-22 % como mielitis transversa, del 9-16% con un síndrome desmielinizante adquirido monofocal y 2-4% con neuromielitis óptica.¹⁰

Se estima que la incidencia global de ADS pediátrico es del 0,87 por cada 100,000 niños por año y aproximadamente el 20% de estos serán diagnosticados posteriormente como EM.⁹

Los síntomas multifocales son comunes en niños pequeños, pero a medida que llegan a la pubertad, aumenta la incidencia de síntomas monofocales, similar a la de los adultos.⁶ Los síntomas más comúnmente reportados en la población pediátrica incluyen síntomas sensoriales en el 15-30%, motores en el 30% y del tronco encefálico alrededor del 25-41%, con manifestaciones que incluyen pérdida visual, parestesias, debilidad, ataxia, diplopía o síntomas urinarios.¹¹

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EM puede basarse únicamente en los síntomas y signos clínicos o en una combinación de signos clínicos y auxiliares paraclínicos. Los criterios de

diagnóstico de la EM han evolucionado con el tiempo y la última versión facilita el diagnóstico precoz de la EM en pacientes con síndromes clínicos típicos.³

Al igual que en los adultos, para el diagnóstico de EM en niños se requieren síntomas clínicos que duren al menos 24 h con evidencia de desmielinización del SNC que está separada en tiempo y espacio. Un niño con dos o más episodios de síntomas neurológicos específicos de EM localizados en diferentes regiones del SNC cumple clínicamente con los criterios de diseminación en espacio (DIS) y diseminación en tiempo (DIT).¹²

En 2007, el Grupo Internacional de Esclerosis Múltiple Pediátrica para la esclerosis múltiple pediátrica y trastornos relacionados (IPMSSG) se creó mediante un consenso para la definición de la EM pediátrica, que se actualizó en 2012 tras la publicación de la revisión de los criterios McDonald 2010 para el diagnóstico de la EM. Para la población pediátrica se utilizan los criterios del IPMSSG para la EM y los trastornos relacionados.¹³

Tabla 1 Criterios diagnósticos para la EM pediátrica y síndromes relacionados
Para el diagnóstico de síndrome clínico aislado (CIS) pediátrico, se requiere todo lo siguiente:
<ul style="list-style-type: none"> - Un evento clínico monofocal o polifocal del SNC con presunta causa desmielinizante inflamatoria. - Ausencia de antecedentes clínicos de enfermedad desmielinizante del SNC (p. ej., ausencia de neuritis óptica (NO) pasada, mielitis transversa (MT) y síndromes hemisféricos o relacionados con el tronco encefálico. - Sin encefalopatía (es decir, sin alteración en la conciencia o el comportamiento) que no pueda explicarse por la fiebre. - El diagnóstico de EM basado en las características basales de la resonancia magnética (RM) (como se definió recientemente) no se cumple.
Para encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM) pediátrica, se requiere todo lo siguiente:
<ul style="list-style-type: none"> - Un primer evento polifocal clínico del SNC con presunta causa desmielinizante inflamatoria. - Encefalopatía que no puede explicarse por fiebre. - No surgen nuevos hallazgos clínicos y de resonancia magnética 3 meses o más después del inicio. - La RM cerebral es anormal durante la fase aguda (tres meses). - Típicamente en una RM cerebral: <ul style="list-style-type: none"> • lesiones difusas, mal demarcadas, grandes (> 1-2 cm) que afectan predominantemente a la sustancia blanca cerebral; • pueden estar presentes lesiones profundas de la sustancia gris (p. ej., tálamo o ganglios basales); • Las lesiones T1-hipointensas en la sustancia blanca son raras.
Para la neuromielitis óptica (NMO) pediátrica, se requiere todo lo siguiente:
<ul style="list-style-type: none"> -Neuritis óptica. -Mielitis aguda. - Al menos dos de tres criterios de apoyo: <ul style="list-style-type: none"> * Lesión contigua de RM de la médula espinal que se extiende sobre tres segmentos vertebrales

* Resonancia magnética cerebral que no cumple con los criterios de diagnóstico para la EM

* Estado seropositivo de acuaporina IgG

Para la EM pediátrica, se requiere uno de los siguientes:

- >2 eventos clínicos no encefalopáticos del SNC con presunta causa inflamatoria, separados, por > 30 días e involucrando más de un área del SNC.
- Un episodio no encefalopático típico de la EM que se asocia con hallazgos de RM consistentes con los criterios de McDonald revisados de 2010 para la diseminación en el espacio y en el que una resonancia magnética de seguimiento muestra al menos una nueva lesión mejoradora o no potenciadora consistente con los criterios de diseminación en el tiempo de EM.
- Un ataque ADEM seguido de un evento clínico no encefalopático, tres o más meses después del inicio de los síntomas, que se asocia con nuevas lesiones de RM que cumplen con los criterios de DIS de McDonald revisados de 2010.
- Un primer evento agudo único (por ejemplo, un CIS) que no cumple con los criterios ADEM y cuyos hallazgos de resonancia magnética son consistentes con los criterios revisados de McDonald de 2010 para DIS y DIT (aplicados solo a niños ≥ 12 años).

Modificado de: Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International pediatric multiple sclerosis study group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* [Internet]. 2013 [Consultado 02 abril 2023];19(10):1261–1267. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23572237>

Los criterios de McDonald de 2017 para la EM tienen una sensibilidad del 71 % y una especificidad del 95 % cuando se aplican a la población pediátrica, pero se debe tener precaución en niños menores de 11 años.³ Los cambios en los criterios revisados de McDonald de 2017 incluyen:

1. La presencia de bandas oligoclonales (BOC) intratecales para sustituir el DIT en pacientes que presentan un CIS típico que cumplen con los requisitos para DIS.
2. La inclusión de una lesión sintomática como evidencia de DIS o DIT
3. La inclusión de lesiones corticales de materia gris en DIS, ahora consideradas en combinación con lesiones yuxtacorticales.

También resaltan el requisito de exclusión de diagnósticos alternativos y el hecho de que los criterios solo deben aplicarse a pacientes con CIS típico.¹⁵

Recientemente se compararon con los criterios anteriores de 2010 con los criterios revisados de McDonald de 2017 en una cohorte pediátrica y demostraron una mayor precisión (87.2% frente a 66.7%) y sensibilidad (84.0% frente a 46.8%) para el diagnóstico de EM pediátrica, sin embargo, los criterios de 2017 siguen sin validarse en niños menores de 12 años.¹⁶

Tabla 2 Criterios de McDonald 2017 para el diagnóstico de esclerosis múltiple en pacientes con un ataque al inicio		
	Número de lesiones con evidencia clínica objetiva	Datos adicionales necesarios para un diagnóstico de esclerosis múltiple
≥2 ataques clínicos	≥2	Ninguno
≥2 ataques clínicos	1 (así como evidencia histórica clara de un ataque anterior que involucró una lesión en una ubicación anatómica distinta)	Ninguno
≥2 ataques clínicos	1	Diseminación en el espacio demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio diferente del SNC o por resonancia magnética
1 ataque clínico	≥2	Diseminación a tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por RM o demostración de bandas oligoclonales específicas del LCR
1 ataque clínico	1	Diseminación en el espacio demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio diferente del SNC o por resonancia magnética Y Diseminación a tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por MRI o demostración de BOC específicas del LCR
Modificado de: Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. <i>Lancet Neurol.</i> [Internet]. 2018 [Consultado 02 abril 2023];17(2):162-173. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(17)30470-2/fulltext		

Los criterios diagnósticos para la EM en adultos describen los estudios de laboratorio y los hallazgos en la RM que pueden utilizarse para demostrar DIS o DIT en un individuo con un evento clínico único.¹⁵ Estos criterios tuvieron una sensibilidad del 71% y una especificidad del 95% cuando se aplicaron en a la población pediátrica con un evento clínico de desmielinización aislado, apoyando su aplicación en niños.⁹ Se debe tener precaución al usar estos criterios diagnósticos en niños menores de 11 años, ya que muchos de estos niños cumplen con la definición clínica de ADEM, que generalmente es monofásica, por lo que en dichos casos en un niño con ADEM se requiere uno o más episodios clínicos desmielinizantes de tipo no ADEM y el cumplimiento de los criterios DIS y DIT para el diagnóstico de EM.¹⁵

Tabla 3 Criterios de laboratorio y resonancia magnética para un diagnóstico de esclerosis múltiple	
Diseminación en el espacio	Diseminación en el tiempo
Lesiones en dos o más de las siguientes localizaciones: <ul style="list-style-type: none"> ○ Periventricular ○ Yuxtacortical ○ Infratentorial ○ Médula espinal 	Cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 1 lesión realce ○ Nuevas lesiones en la resonancia magnética posterior ○ ≥ 2 bandas oligoclonales presentes en el líquido cefalorraquídeo (pero no en suero)
Modificado de: Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. [Internet]. 2018 [Consultado 02 abril 2023];17(2):162-173. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(17)30470-2/fulltext	

A pesar de la mayor precisión y sensibilidad con estos criterios revisados, sigue habiendo errores en el diagnóstico debido a la superposición de la clínica con numerosos padecimientos similares a la EM, incluidos ADEM multifásico, NMO, vasculitis y otras enfermedades neuroinflamatorias, trastornos metabólicos y leucodistrofias.¹⁶

AUXILIARES EN EL DIAGNÓSTICO

Resonancia magnética

La resonancia magnética es una herramienta importante en la EM pediátrica y ayuda en el diagnóstico, se utiliza para evaluar la diseminación en el tiempo y el espacio.⁶ La mayoría de los pacientes tendrán una RM anormal. Las lesiones típicas son de forma ovoide y son asimétricas en la afectación hemisférica. Típicamente, las lesiones se localizan en la sustancia blanca periventricular y yuxtacortical, el cuerpo calloso, la protuberancia, el cerebelo y el pedúnculo cerebeloso medio, y la médula espinal (más comúnmente la médula cervical).¹⁷ La fuga de gadolinio intravenoso es causada por la ruptura de la barrera hematoencefálica, que ocurre temprano en el desarrollo de las lesiones de EM y es un signo de inflamación aguda. El realce con gadolinio por lo general dura <1 mes, pero la placa de EM residual se observa indefinidamente como un área focal de hiperintensidad en la recuperación de inversión atenuada por líquido o en la RM ponderada en T2.¹⁸

Las imágenes de la médula espinal típicamente muestran lesiones cervicales con lesiones segmentarias cortas (<3 niveles de longitud) que involucran solo una porción del diámetro de la médula espinal. Aunque la RM del cerebro y la columna vertebral son las pruebas más valiosas para respaldar un diagnóstico de EM, la RM de la columna vertebral puede ser menos útil para diagnosticar la EM en niños, con un estudio que sugiere que solo el 10 % de los pacientes cumplen con el criterio de distribución temporal y espacial al agregar la RM de columna.¹⁹

Además de respaldar el diagnóstico la RM proporciona información sobre la biología subyacente. Se ha encontrado que el volumen de lesión T2 era consistente con la duración de la enfermedad en niños y adultos con EM, se ha reportado un volumen y un número mayor de lesiones T2 en niños con EM en comparación con adultos, particularmente en la fosa posterior, así como un mayor número de lesiones avanzadas y más probabilidades de revelar lesiones nuevas y realzadas al contraste, lo que sugiere que los niños tenían un curso radiológico más agresivo distinto de la actividad clínica paralela conocida de la enfermedad.¹²

Estudio del LCR

La pleocitosis del LCR está presente en el 53-66% de los pacientes, con un recuento tan alto reportado de hasta 61 células. Existe un predominio linfocítico, sin embargo, en niños menores de 11 años, se puede observar un predominio de neutrófilos.⁶

Las bandas oligoclonales (BOC) reflejan el producto de una respuesta inmune con una alta concentración de células B activadas en el sistema nervioso central. La síntesis anormal de gammaglobulina intratecal, medida por un índice IgG elevado o dos o más bandas oligoclonales discretas no presentes en una muestra de suero pareada, está presente en el >90% de los pacientes con EM. En la actualidad el método más sensible para la detección de BOC lo constituye la focalización isoeléctrica en agarosa (FIE), útil para separar las especies moleculares sobre la base de su punto isoeléctrico, seguida de inmunofijación con el anticuerpo específico.¹⁸

La presencia de bandas oligoclonales de IgG en el LCR se reporta en el 64-92% de los pacientes pediátricos con EM, con menor frecuencia en niños más pequeños. Las

bandas oligoclonales apoyan el diagnóstico de la EM pediátrica. En pacientes pediátricos con un síndrome radiológico aislado, la presencia de bandas oligoclonales aumenta la especificidad de los criterios de RM y puede ayudar a predecir la conversión a EM. No obstante, es importante tener en cuenta que las bandas oligoclonales no son específicas de la EM y se pueden encontrar en otras afecciones que se clasifican como imitadoras de EM pediátrica, por lo tanto, su presencia no elimina otros diagnósticos.⁶

Otras pruebas útiles incluyen potenciales evocados para evaluar la conducción nerviosa en las vías del SNC e imágenes de la retina mediante tomografía de coherencia óptica (OCT).¹⁸

CURSO DE LA ENFERMEDAD

Tanto las cohortes retrospectivas como las prospectivas mostraron un curso de la enfermedad recurrente-remitente en >98% de los casos de EM en la población pediátrica. La forma progresiva primaria afecta aproximadamente al 15 % de la población adulta con esclerosis múltiple, presentándose en menos del 2% de los niños con esclerosis múltiple. Los pacientes pediátricos con un curso progresivo desde el inicio de una enfermedad similar a la EM deben evaluarse de manera exhaustiva para descartar diagnósticos alternativos, como trastornos mitocondriales, neoplásicos y neurodegenerativos.²

La EM pediátrica se caracteriza por recaídas frecuentes en los primeros años después del inicio en comparación con la EM adulta.² Con una tasa de recaída anualizada de 1.13 en la población pediátrica contra 0.40 en la población adulta, con un número y volumen mayor de nuevas lesiones T2 en la RM cerebral.⁹ En general, los pacientes pediátricos tienden a tener un resultado más favorable después de un primer evento clínico y de las recaídas, la progresión de la enfermedad es más lenta, tardan aproximadamente 10 años más en alcanzar la fase secundaria progresiva de la enfermedad en comparación con los adultos.²⁰ Se postula que esto se debe a la mayor plasticidad del cerebro en desarrollo y, en consecuencia, a una mejor capacidad de recuperación de las recaídas.²¹

Según los datos de estudios retrospectivos recopilados principalmente antes de que se introdujeran la mayoría de los tratamientos para la EM, la mediana de tiempo desde el primer evento hasta el inicio de la discapacidad progresiva fue de 28,1 años (IC del 95 %: 25,0–32,1), con aparición de esclerosis múltiple secundaria progresiva a los 30–40 años.⁹

Las terapias actuales para la EM reducen el riesgo de progresión secundaria de la enfermedad y la acumulación de discapacidad. Aunque los pacientes pediátricos con esclerosis múltiple rara vez desarrollan deterioro físico o neurológico permanente durante la infancia, se presenta fatiga, depresión y deterioro cognitivo que afecta negativamente la calidad de vida. Tanto como el 30-50% de los pacientes informan que la fatiga interfiere con sus actividades diarias. Estudios recientes muestran que el 22% de la población pediátrica con esclerosis múltiple sufren de depresión. El deterioro cognitivo es más común con la duración más prolongada de la enfermedad, y las personas con EM en la infancia tenían más probabilidades de desarrollar déficits cognitivos en la edad adulta que aquellos con EM de inicio en la edad adulta.⁹

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la población pediátrica, se deben considerar varios diagnósticos alternativos al evaluar a los pacientes para una posible EM pediátrica. Cuanto más atípico sea el caso y más joven sea el niño, más atención se necesita antes de diagnosticar la EM. No solo se debe diferenciar la EM de la ADEM aguda o la NMO, sino que hay varios otros trastornos similares a la EM que se deben descartar. Los ejemplos de dichos trastornos incluyen neurosarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, leucodistrofia, trastornos metabólicos hereditarios y etiología infecciosa de encefalitis o meningoencefalitis.²²

En particular, es difícil determinar si los niños con un evento desmielinizante inicial desarrollarán eventos posteriores compatibles con la EM. Se ha propuesto una lista de "banderas rojas" en el diagnóstico diferencial de niños con un evento de desmielinización inicial, estos incluyen encefalopatía, fiebre, progresión de la enfermedad desde su inicio, compromiso del sistema nervioso periférico u otros

órganos. A nivel bioquímico la ausencia de bandas oligoclonales en LCR (presentes hasta en el 40-50% de los pacientes pediátricos con EM lo cual es menor que en pacientes adultos) o la presencia de glóbulos rojos, un marcado aumento en la proteína o pleocitosis del LCR.²²

Las características de la RM que pueden sugerir un diagnóstico diferente a la EM pediátrica incluyen lesiones simétricas bilaterales, compromiso inicialmente extenso de la materia gris, anomalías en secuencias de difusión, realce meníngeo, presencia de hemorragia, realce prolongado con contraste y edema o efecto de masa.¹⁷

Debido a las limitaciones de los criterios de diagnóstico actuales, se deben evaluar otros miméticos pediátricos de la EM en busca de anticuerpos anti-MOG y acuaporina-4. Los anticuerpos anti-MOG también pueden estar presentes en la ADEM monofásica y multifásica, que difiere en el pronóstico y el tratamiento de la EM y la NMO. Otras pruebas realizadas en la presentación pueden incluir (si el juicio clínico lo justifica) proteína C reactiva, velocidad de sedimentación de eritrocitos, anticuerpos antinucleares, nivel de enzima convertidora de angiotensina, folato, vitamina B12 y hormona estimulante de la tiroides.²³

Los pacientes con un curso avanzado deben ser evaluados por trastornos mitocondriales, metabólicos, neurodegenerativos y enfermedades autoinmunes.²³

TRATAMIENTO

El manejo de niños y adolescentes con EM requiere de la participación de un equipo multidisciplinario. Las estrategias de manejo actuales se centran en el tratamiento de los ataques agudos, la mejora de los síntomas y la reducción de la actividad biológica a través de terapias modificadoras de la enfermedad (DMT).¹⁸

Terapias modificadoras de la enfermedad

Las terapias modificadoras de la enfermedad alteran el curso de la EM al suprimir o modular la función inmunitaria. Tienen un efecto antiinflamatorio principalmente en las formas recurrentes de la EM; reducen la tasa de recaída, reducen la acumulación de

lesiones en la RM y estabilizan, retrasan y, en algunos casos, mejoran levemente la discapacidad.¹⁸

La actividad inflamatoria generalizada y la rápida acumulación de lesiones de sustancia blanca y gris en la EM pediátrica requieren una intervención antiinflamatoria temprana y, a menudo, agresiva.²⁴

La justificación del uso temprano de DMT en niños con esclerosis múltiple está respaldada por varios hechos relacionados con los datos de la historia natural:

1. El 85-90% de los pacientes con EM pediátrica tiene un curso activo de enfermedad recurrente.
2. La tasa de recurrencia es alta en las primeras etapas de la enfermedad y se correlaciona con un mal pronóstico.
3. El tiempo entre las recaídas es breve y se relaciona con la posterior acumulación de discapacidad.
4. Aunque la progresión puede ser más lenta que en los adultos, la discapacidad de moderada a grave se logra a una edad más temprana.
5. El tejido cerebral muestra una inflamación más activa en la infancia, por lo que los pacientes pueden beneficiarse de los efectos antiinflamatorios de la DMT.
6. A pesar de la evidente mejoría clínica después de la recaída debido al aumento de la plasticidad neuronal, todavía se observa con frecuencia deterioro cognitivo.
7. Retrasar el tratamiento puede afectar negativamente el compromiso social y el rendimiento escolar.

Sin embargo, la evidencia de la efectividad de DMT para reducir la recurrencia y la progresión de la enfermedad en niños con esclerosis múltiple se basa únicamente en estudios observacionales.²⁵

Existen dos enfoques principales para el inicio de la DMT y el cambio de DMT:

1. La terapia escalonada
2. La iniciación temprana de terapia de alta eficacia.

La terapia escalonada consiste en comenzar con terapias menos potentes con un seguimiento cercano, y realizar el cambio a terapias de mayor eficacia con caso de recaída o progresión radiográfica de la enfermedad. La terapia temprana de alta eficacia consiste en iniciar de manera temprana DMT de alta potencia, con el objetivo de inducir y mantener la remisión temprana.¹²

Las DMT viene en forma de inyecciones, soluciones de infusión y medicamentos orales. Aunque existen varios DMT aprobados por la FDA para el tratamiento de la EM en adultos, se han realizado pocos ensayos controlados aleatorios de estos medicamentos en niños.¹² Actualmente fingolimod es el único tratamiento aprobado por la FDA para la EM pediátrica, sin embargo, se han utilizado otros tratamientos autorizados y aprobados por diversas organizaciones, incluidos: interferones, acetato de glatiramer, dimetilfumarato, teriflunomida, natalizumab, rituximab y ciclofosfamida de los cuales se ha demostrado los beneficios y seguridad de estos tratamientos en múltiples ensayos clínicos.⁶

Tabla 4 Opciones de tratamiento para niños con esclerosis múltiple						
DMT	Vía	Mecanismo de acción	Dosificación	Efectos secundarios	Monitorización	Grado de comprobación científica en niños
INF-β1a	Inyectable	Polipéptido que causa inhibición de la proliferación de linfocitos T, reducción de la migración de células inflamatorias a través de la barrera hematoencefálica (producida en líneas celulares de mamíferos)	22–44 µg tres veces por semana	Reacciones en el lugar de la inyección (28%), síntomas similares a la gripe (24%), trastornos hepáticos (14%), trastornos de las células sanguíneas (5%), reacciones alérgicas (2%), convulsiones (2%), trastorno tiroideo (1%), trastornos autoinmunes (1%)	Función hepática, recuentos sanguíneos	Estudios retrospectivos, Prospectiva de etiqueta abierta
INF-β1b	Inyectable	Similar a β1a, pero producido en sistemas de expresión bacteriana (no glicosilados)	250 µg cada dos días	Reacciones en el lugar de la inyección, síntomas similares a los de la gripe, enzimas hepáticas elevadas	Función hepática, recuentos sanguíneos al inicio y cada 6 meses	Estudio retrospectivo

Tabla 4 Opciones de tratamiento para niños con esclerosis múltiple

DMT	Vía	Mecanismo de acción	Dosificación	Efectos secundarios	Monitorización	Grado de comprobación científica en niños
Acetato de glatiramer	Inyectable	Los péptidos sintéticos similares a la proteína básica de mielina, promueven la desviación de Th2 en desarrollo de células T CD2+ reactivas de acetato de glatiramer Th4	20 mg diarios o 40 mg tres veces a la semana	Disnea (7%), reacción de inyección cutánea (13%) Adultos: lipoatrofia (permanente)	Ninguno	Estudio retrospectivo, Estudio prospectivo abierto
Fingolimod	Oral	Modulador del receptor de esfingosina1-fosfato, inhibe la capacidad de los linfocitos autorreactivos para salir de los ganglios linfáticos	0,5 mg al día (0,25 mg si <40 kg)	Cefalea (32%), URI (38%), leucopenia (14%), convulsiones (6%); Adultos: bradicardia transitoria/bloqueo AV con primera dosis, edema macular, enzimas hepáticas elevadas, una muerte por infección primaria fulminante por varicela-zóster	Monitor con electrocardiograma durante 6 h después de la primera dosis. Función hepática, exámenes oculares de rutina. Detección de anticuerpos contra la varicela-zóster antes del inicio	Ensayos controlados aleatorios: de 10 a 17 años de edad, Edad < 20 años
Dimetil fumarato	Oral	Activación de la vía transcripcional similar al factor nuclear (derivado de eritroides 2)	240 mg dos veces al día	Enrojecimiento (60%), síntomas gastrointestinales (54%), erupción cutánea (23%), malestar general (15%), interrupción del tratamiento por efectos secundarios (23%) Adultos: informes de LMP en pacientes con JCV positivo con linfopenia prolongada	Función hepática, hemogramas. Anticuerpos contra el JCV en caso de linfopenia prolongada (<500 células/mm ³)	Estudio retrospectivo, ensayo abierto de fase II (FOCUS) Ensayo de fase III, en curso
Teriflunomida	Oral	Inhibe la síntesis de novo pirimidina, reduciendo los linfocitos circulantes	14 mg diarios	Dolor de cabeza (16%), elevación de enzimas hepáticas (15%), diarrea (14%), adelgazamiento del cabello (14%), infecciones graves (3%)	Función hepática, hemogramas, presión arterial	Ensayo de fase III ("TERIKIDS"), en curso

Tabla 4 Opciones de tratamiento para niños con esclerosis múltiple

DMT	Vía	Mecanismo de acción	Dosificación	Efectos secundarios	Monitorización	Grado de comprobación científica en niños
Mitoxantrona	Infusión	Derivado sintético de antracenediona, inhibe la proliferación de células inmunes e induce la apoptosis	20 mg (10 mg si <12 años) mensualmente durante 2-4 dosis	Cardiotoxicidad (palpitaciones o miocardiopatía— 26%), náuseas/vómitos (74%), fatiga (53%), alopecia (47%). Leucopenia leve (5%), amenorrea transitoria (11%) Adultos: leucemia relacionada con la terapia, teratogenicidad	Función hepática, hemogramas. Ecocardiogramas antes, durante y después del tratamiento	Estudio retrospectivo
Natalizumab	Infusión	Anticuerpo monoclonal, previene la adherencia de leucocitos activados al endotelio inflamado	300 mg cada mes	Dolor de cabeza (6%), síntomas gastrointestinales (4%) Síntomas de URI (9%) LMP	Anticuerpos contra el JCV cada 6 meses, función hepática, recuentos sanguíneos	Estudio prospectivo abierto Estudio retrospectivo
Rituximab	Infusión	Anticuerpo monoclonal contra las células B CD20+	375 o 500 mg/m ² (hasta 1,000 mg) Iniciación; Dos dosis, 2 semanas de separación Mantenimiento: cada 6 meses	Erupción cutánea (5%), hipotensión (4%) Linfopenia (41%), hipogammaglobulinemia (22%), anafilaxia (2%), infección grave o muerte por infección (2,8%)	CD19 cada 6 meses, función hepática, hemogramas, niveles de inmunoglobulina	Estudio observacional de cohortes

Tabla 4 Opciones de tratamiento para niños con esclerosis múltiple

DMT	Vía	Mecanismo de acción	Dosificación	Efectos secundarios	Monitorización	Grado de comprobación científica en niños
Ciclofosfamida	Infusión	Agente alquilante: interfiere con la transcripción del ADN en células que se dividen rápidamente	Mensual basado en el recuento de linfocitos +/- antes de la inducción	Náuseas/vómitos (88%), linfopenia (100%), anemia (63%), trombocitopenia (19%), hematuria (6%), alopecia/adelgazamiento del cabello (59%), irregularidades menstruales (29%), infección (18%), parestesias (6%), complicaciones de la línea central (6%), fatiga (12%), urticaria (6%), mialgias (6%), amenorrea (18%), esterilidad (6%), osteoporosis (12%), cáncer de vejiga (6%)	Función hepática, hemogramas, análisis de orina	Estudio retrospectivo de niños con EM muy activa

Abreviaturas: ARR, tasa de recaída anualizada; CELs, lesiones que mejoran el contraste; GI gastrointestinal; INF: interferón; JCV: virus John Cunningham; MRI: imágenes por resonancia magnética; EM: esclerosis múltiple; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; URI: infección de las vías respiratorias superiores.

Modificado de: Brenton JN, Kammeyer R, Gluck L, Schreiner T, Makhani N. Multiple Sclerosis in Children: Current and Emerging Concepts. *Semin Neurol.* [Internet]. 2020 [Consultado 02 abril 2023]; 40(2):192-200. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8514113/>

Tratamiento de episodios agudos o recaídas

Los episodios agudos o las recaídas generalmente se manejaban con metilprednisolona intravenosa a dosis de 20 a 30 mg/kg/ día (máximo 1 g) durante 3 a 5 días, o metilprednisolona oral a una dosis de 500 mg durante 5 días. Estudios han demostrado la eficacia comparable de la metilprednisolona oral con la forma intravenosa, es bien tolerada y segura.²¹ Los efectos secundarios en los niños incluyen trastornos del estado de ánimo, insomnio, hipertensión, arritmias, eritema facial, aumento del apetito y el índice de masa corporal, acné, hiperglucemia y ulceraciones gástricas. Si después de completar la terapia con esteroides IV no se logra una

recuperación completa, se puede iniciar la prednisona oral a una dosis de 1 mg / kg diarios (dosis máxima de 60 mg/día). En caso de nula o poca mejoría en el cuadro clínico con el uso de esteroides, o un deterioro en la condición del paciente, se puede administrar un ciclo de 5 días de inmunoglobulinas intravenosas a 0.4 g/kg/día. Otra opción para los pacientes que no responden a la terapia de recaída convencional, o para aquellos pacientes que sufren de enfermedad progresiva rápida, es la plasmaféresis. En casos severos, los pacientes pueden llegar en una condición potencialmente mortal, en la que la principal inquietud debe ser el mantenimiento de las vías respiratorias y la función circulatoria adecuadas.⁷

Otras terapias

Con el inicio de DMT, los niños con EM y sus familias deben recibir asesoramiento sobre los factores de riesgo modificables que pueden afectar su enfermedad, incluido el tabaquismo (pasivo o activo), la deficiencia de vitamina, calidad de la dieta, obesidad y estilo de vida sedentario.³ La vitamina D, el ejercicio y los factores dietéticos pueden tener efectos beneficiosos sobre las tasas de recaída. Por ejemplo, en el caso de la vitamina D, un estudio encontró que cada aumento de 10 ng/mL en los niveles séricos ajustados de 25-hidroxivitamina D se asoció con una reducción del 34 % en las tasas de recaída. El suplemento dietético no se ha probado de forma independiente con el uso concomitante de DMT y, por lo tanto, no se puede recomendar como monoterapia. En un estudio, el aumento de la ingesta de grasas, especialmente grasas saturadas, se asoció con un mayor riesgo de recaída. Por el contrario, un mayor consumo de verduras se asoció con un menor riesgo de recaída. En otro estudio, los niveles más altos de actividad física extenuante se asociaron con lesiones de resonancia magnética T2 reducidas y tasas de recurrencia más bajas. En conjunto, estos datos sugieren que ciertos cambios en la dieta y el estilo de vida pueden ser beneficiosos.¹²

SEGUIMIENTO

Seis meses después de comenzar a un paciente con un DMT se debe realizar una RMN con contraste para establecer una nueva línea de base para el paciente. La evidencia de múltiples lesiones realizadas con gadolinio en este estudio puede hacer

que se considere cambiar o mantener la DMT actual junto con un seguimiento de neuroimagen más temprano entre los 3 a 6 meses, ya que la mayoría de los DMT alcanzan la eficacia total dentro de los primeros 4 a 6 meses de iniciarse. Posteriormente, se recomiendan resonancias magnéticas sin contraste de vigilancia cada 6 a 12 meses si no existe preocupación por una recaída o inestabilidad clínica. Si hay sospecha de una recaída, se usa contraste con gadolinio.³

Con el advenimiento de las DMT, la ausencia de evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA) se ha convertido en un objetivo de tratamiento de la EM. Aunque los criterios pediátricos específicos de NEDA aún están en desarrollo, actualmente los siguientes elementos son críticos: ausencia de lesiones nuevas, que aumenten de tamaño o que realcen al contraste en la resonancia magnética; recaídas clínicas; y la progresión confirmada de la discapacidad, y sugieren que se considere la preservación del crecimiento cerebral global y regional esperado por la edad y la maduración y función cognitiva esperada por la edad.¹³

La creación de herramientas sólidas para medir la gravedad de la enfermedad en la EM pediátrica es un imperativo clave, actualmente la tomografía de coherencia óptica (OCT) y los potenciales evocados visuales (PEV) son herramientas utilizadas para evaluar la vía visual, los potenciales evocados somatosensoriales (PESS) y los potenciales evocados auditivos del tronco encefálico (PEA), se han utilizado principalmente para identificar áreas asintomáticas de desmielinización.²⁶

La recaída clínica sigue siendo la forma de medición que se considera el estándar de oro para la actividad de la enfermedad de la EM recurrente-remitente. El beneficio del tratamiento en los ensayos de EM en adultos a menudo incluye la ausencia de un aumento sostenido de la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS). Esta métrica es menos apropiada en la EM de inicio pediátrico, ya que el EDSS rara vez empeora durante los primeros 10 años después del inicio de la enfermedad. La reducción de las nuevas lesiones hiperintensas en T2 o hipointensas en T1 que realzan con el gadolinio en la RM es otra posible medida del beneficio del tratamiento que se puede utilizar en niños.²⁷

El “fracaso del tratamiento” se define de manera diferente por cada neurólogo tratante (y unidad familiar), sin embargo, una definición propuesta para una respuesta inadecuada al tratamiento es un aumento o falta de reducción de la tasa anual de recaídas, 2 o más lesiones potenciadoras con gadolinio en la RM o acumulación de más de 2 lesiones nuevas en comparación con el período previo al tratamiento, y 2 o más recaídas confirmadas dentro de un período de 12 meses o menos.¹³

Los problemas en la era actual del tratamiento para la EM pediátrica incluyen la adherencia y la tolerabilidad del tratamiento. En caso de fracaso del tratamiento, especialmente cuando se han producido recaídas clínicas y/o han aumentado en número, se puede considerar el uso de terapias de segunda línea. Como la EM de inicio pediátrico es una enfermedad activa, hasta el 60% requerirá escalar a una terapia más efectiva.²⁸ Si un paciente admite una mala adherencia o efectos secundarios intolerables, se debe considerar seriamente un cambio en la DMT. El deterioro cognitivo, la fatiga y la salud emocional son síntomas importantes de la EM que deben considerarse al decidir iniciar o cambiar el tratamiento de la EM.³

PRONÓSTICO Y EVOLUCIÓN

A través de diferentes baterías de prueba, el deterioro cognitivo se informa consistentemente en aproximadamente un tercio de los pacientes pediátricos con EM y es más común que en aquellos pacientes con inicio de la enfermedad en la edad adulta, independientemente de la duración de la enfermedad. Al igual que los pacientes adultos, los pacientes pediátricos con EM experimentan déficits en la atención, la velocidad de procesamiento de la información, la memoria, las funciones ejecutivas y la integración visomotora. Las alteraciones en las funciones del lenguaje y la inteligencia ocurren particularmente en niños pequeños. El predictor más fuerte es una edad más temprana en el inicio de la enfermedad.²⁹

Los estudios de historia natural muestran que los pacientes que tienen inicio de EM en la edad pediátrica tardan más en alcanzar un grado de discapacidad neurológica sostenida en comparación con aquellos con enfermedad de inicio en la edad adulta;

sin embargo, los pacientes con inicio de la enfermedad en la infancia finalmente alcanzan estos hitos a una edad más temprana en general.³

En comparación con una población de referencia sin EM, los pacientes con EM de inicio pediátrico tienen menos probabilidades de asistir a la universidad y sus ingresos económicos son más bajos.³

La monitorización del deterioro cognitivo en pacientes pediátricos con EM es importante para permitir un tratamiento y rehabilitación óptimos para la prevención de una mayor discapacidad cognitiva, debido a esto, se recomienda obtener una evaluación neuropsicológica completa de todos los pacientes con EM dentro del primer año del diagnóstico. Existe la necesidad de una batería neuropsicológica estandarizada y bien aprobada para detectar déficits relacionados con la EM en pacientes pediátricos.²⁹

Los estudios de resonancia magnética han sugerido que el deterioro cognitivo en la EM pediátrica puede estar relacionado tanto con la atrofia de la materia gris como de la sustancia blanca y el volumen cerebral global y regional.²⁹

El diagnóstico temprano, el inicio más rápido de DMT y los criterios más estrictos para el fracaso del tratamiento son factores individuales que pueden influir en los resultados a largo plazo para los niños con EM, aunque actualmente se desconoce la magnitud de dichos factores.³

III. JUSTIFICACIÓN

Magnitud: La EM es una enfermedad crónica de por vida que afecta a pacientes de edad pediátrica, en nuestra unidad es una patología de una gran magnitud ya que somos un centro de referencia de pacientes con patologías con baja prevalencia en la infancia, por lo que se concentra la mayor proporción de pacientes con EM pediátrica de la región occidente del país. **Trascendencia:** La importancia de realizar un estudio a este nivel radica en la posibilidad de identificar con datos confiables la presentación clínica y la evolución de nuestra población pediátrica con EM. **Vulnerabilidad:** La realización del presente protocolo podría presentar vulnerabilidad al momento de la recolección de datos ya que podría no contarse con la información completa que se busca y con ello excluir a los pacientes de nuestro estudio. **Factibilidad:** El presente estudio es factible debido a que el Centro Médico Nacional de Occidente a través de su hospital de pediatría dispone de recursos humanos y materiales, así como áreas adecuadas para la recolección de datos de los expedientes de pacientes en cuestión.

Esta investigación se apegará a la normativa establecida por parte del Comité de Ética en Investigación y Comité Local de Ética en Investigación en Salud 1302 y a los parámetros señalados en el programa de estudios universitarios a los que se encuentra incluido nuestro hospital.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La esclerosis múltiple pediátrica es una enfermedad crónica del sistema nervioso central que se presenta en menores de 18 años y que hasta el momento no tiene cura. Se cataloga como una enfermedad autoinmune e inflamatoria debida principalmente a una falla en los mecanismos de inmunotolerancia que conduce a una función alterada de las células T y B con la activación de células autorreactivas. Se reconoce dentro de los factores de riesgo la deficiencia de vitamina D, seropositividad para la infección por el virus de Epstein-Barr, ser fumador pasivo o activo, la obesidad y ser portador del haplotipo HLA-DRB1*1501. La clínica se caracteriza por síntomas de una enfermedad desmielinizante adquirida con signos clínicos que duren al menos 24 h con evidencia de desmielinización del SNC que está separada en tiempo y espacio y la presencia de alteraciones en los auxiliares paraclínicos. El curso de la enfermedad en la población pediátrica se presenta con la forma recurrente-remitente en >98% de los casos, con recaídas frecuentes en los primeros años después del inicio de la enfermedad. El manejo requiere de la participación de un equipo multidisciplinario con tratamientos que se centran en el manejo de los ataques agudos, la mejora de los síntomas y la reducción de la actividad biológica a través de terapias modificadoras de la enfermedad, con la finalidad de lograr una ausencia de la actividad de la enfermedad, prevenir recaídas clínicas y la progresión de la enfermedad, sin embargo, a pesar de los avances en el manejo, la enfermedad aun presenta una importante morbilidad y discapacidad a corto y largo plazo. Nuestra unidad es un centro de referencia de pacientes con patologías con baja prevalencia en la infancia, por lo que se concentra la mayor proporción de pacientes con EM pediátrica de la región occidente del país. Hasta el momento no se cuenta con datos confiables de la presentación clínica y la evolución de nuestra población pediátrica con EM. Debido a esto surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características clínicas y la evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de esclerosis múltiple en la UMAE de pediatría de CMNO?

V. OBJETIVOS

Objetivo general: Determinar las características clínicas y la evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de esclerosis múltiple en la UMAE de pediatría de CMNO.

Objetivos específicos:

1. Conocer la terapia modificadora de la enfermedad utilizada en los pacientes con EM
2. Identificar la presencia de factores de riesgo reconocibles de la enfermedad
3. Determinar presencia y frecuencia de recaídas durante la enfermedad
4. Establecer la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) inicial y final
5. Describir mediante la puntuación del NEDA el estado de control de la enfermedad en nuestra población
6. Identificar la presencia alteraciones en los estudios bioquímicos, electrofisiológicos y de imagen

HIPÓTESIS: No se considera en este protocolo de estudio la realización de hipótesis ya que se trata de un estudio meramente descriptivo.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

A) Tipo y diseño del estudio: Estudio descriptivo.

B) Universo de estudio: Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de esclerosis múltiple atendidos por el servicio de neurología de la UMAE de pediatría de CMNO.

C) Muestreo: Se tiene considerado un tamaño muestral aproximadamente de 20 a 30 expedientes de pacientes ya que son los que se encuentran en censos del servicio de neurología pediátrica. Muestreo: No probabilístico de casos consecutivos.

D) Tamaño de la muestra: El tipo de muestreo se realizará por casos consecutivos de los expedientes de pacientes valorados en la consulta externa de neurología pediátrica con el diagnóstico de esclerosis múltiple entre el 01 de agosto del 2018 al 31 de julio del 2023

E) Criterios de selección

1. Criterios de inclusión:

- a) Expedientes de pacientes de cualquier sexo y cualquier edad con el diagnóstico de esclerosis múltiple

2. Criterios de exclusión:

- a) Expedientes con información incompleta

F) Variables del estudio

- 1. **Dependiente:** características clínicas y la evolución de los pacientes
- 2. **Independientes:** presentación clínica de enfermedad esclerosis múltiple.

G) Operacionalización de las variables

Cuadro de operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	PRUEBA ESTADÍSTICA
Edad	Cuantitativa	Discreta	-En años 1, 2, 3 ...	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la persona	Media y DE o medianas y rangos
Sexo	Cualitativa	Nominal	-Femenino -Masculino	Proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos	Frecuencias, %
Edad al inicio de los síntomas	Cuantitativa	Discreta	-En años 1, 2, 3 ...	Edad a la que aparecieron los primeros síntomas clínicos de la enfermedad	Media y DE o medianas y rangos
Edad al diagnóstico	Cuantitativa	Discreta	-En años 1, 2, 3 ...	Edad a la que se hizo el diagnóstico de la enfermedad	Media y DE o medianas y rangos
Tiempo de evolución	Cuantitativa	Discreta	-En años 1, 2, 3 ...	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la edad actual	Media y DE o medianas y rangos
Sintomatología al debut	Cualitativa	Nominal	-Sensitivos -Motores -Visuales -Ataxia	Síntomas presentes al inicio de la enfermedad	Frecuencias, %
Tratamiento utilizado	Cualitativa	Nominal	-Interferón B -Fingolimod -Rituximab	Tratamiento modificador de la enfermedad utilizado	Frecuencias, %
Recaídas	Cualitativa	Nominal	-Si -No	Presencia de síntomas desmielinizantes con aparición aguda y duración > a 24 horas	Frecuencias, %
Numero de recaídas	Cuantitativa	Discreta	-Veces:1, 2, 3, 4 ...	Numero de recaídas desde el inicio de los síntomas hasta la actualidad	Media y DE o medianas y rangos
Factores de riesgo	Cualitativa	Ordinal	-Deficiencia de vitamina D - Seropositividad para la infección por el virus de Epstein-Barr -Fumador pasivo o activo -Obesidad -Haplotipo HLA-	Factores que condicionan una mayor probabilidad de presentar la enfermedad	Frecuencias, %

			DRB1*1501		
EDSS inicial	Cuantitativa	Continua	-Números: 0-10	Escala ampliada del estado de discapacidad al inicio de los síntomas	Media y DE o medianas y rangos
EDSS final	Cuantitativa	Continua	-Números: 0-10	Escala ampliada del estado de discapacidad en la última consulta o internamiento	Media y DE o medianas y rangos
NEDA 3	Cualitativa	Nominal	-Cumple -No cumple	Escala que evalúa la Ausencia de evidencia de actividad de la enfermedad	Frecuencias, %
Potenciales evocados somatosensoriales	Cualitativa	Nominal	-Normal -Anormal -No específica se	Estudio neurofisiológico que registra los potenciales eléctricos generados principalmente por las fibras gruesas de la Vía somatosensorial en las porciones centrales y periféricas del Sistema Nervioso, en respuesta a un estímulo reproducible	Frecuencias, %
Potenciales evocados auditivos del tallo cerebral	Cualitativa	Nominal	-Normal -Anormal -No específica se	Estudio neurofisiológico que evalúa la vía auditiva periférica y central	Frecuencias, %
Potenciales evocados visuales	Cualitativa	Nominal	-Normal -Anormal -No específica se	Estudio neurofisiológico que evalúa la vía visual periférica y central	Frecuencias, %
Velocidades de conducción nerviosa	Cualitativa	Nominal	-Normal -Anormal -No específica se	Estudio neurofisiológico que permite medir la velocidad con la que un impulso eléctrico generado por las neuronas se mueve a través del nervio periférico.	Frecuencias, %

Tomografía computarizada de cráneo	Cualitativa	Nominal	-Normal -Anormal -No específica	se	Procedimiento computarizado de toma de imágenes de la cabeza y el cerebro con rayos X en el que se proyecta un haz angosto de rayos X a un paciente y se gira rápidamente alrededor del cuerpo, produciendo señales que son procesadas por la computadora de la máquina para generar imágenes transversales.	Frecuencias, %
Resonancia magnética de encéfalo	Cualitativa	Nominal	-Normal -Anormal -No específica	se	Examen imagenológico que utiliza imanes y ondas de radio potentes para crear imágenes del encéfalo	Frecuencias, %
Resonancia magnética de medula espinal	Cualitativa	Nominal	-Normal -Anormal -No específica	se	Examen imagenológico que utiliza imanes y ondas de radio potentes para crear imágenes de la medula espinal	Frecuencias, %
Estudio de líquido cefalorraquídeo	Cualitativa	Nominal	-Normal -Anormal -No específica	se	Estudio de laboratorio que mide las características citológicas y bioquímicas del LCR	Frecuencias y %
Bandas oligoclonales	Cualitativa	Nominal	-Presentes -Ausentes -No específica	se	Proteínas generadas por la producción intratecal de inmunoglobulinas que indica inflamación del sistema nervioso central	Frecuencias, %
Anticuerpo anti acuaporina 4	Cualitativa	Nominal	-Presentes -Ausentes -No específica	se	Anticuerpos séricos generados por la respuesta inmune contra acuaporina tipo 4	Frecuencias, %

H) Desarrollo de estudio o procedimientos

1. Se presentó el protocolo de estudio al Comité de Ética en Investigación y Comité Local de Ética en Investigación en Salud 1302 del CMNO y posterior a su aprobación se inició la recopilación de la información
2. Se acudió al registro del archivo clínico del CMNO Hospital de Pediatría, se identificaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple valorados en la consulta externa de neurología pediátrica en el periodo de tiempo comprendido entre el 01 de agosto del 2018 al 31 de julio del 2023 y se analizaron los datos requeridos para el estudio.
3. Se evaluó si cumplían con los criterios de inclusión y se descartaron los expedientes con criterios de exclusión
4. Se obtuvieron las variables mediante la recopilación de los datos los cuales se recabaron en la hoja anexa
5. Se analizó la información
6. Se redactaron los resultados encontrados acorde a los objetivos para emitir conclusiones y se realiza la presentación en formato de tesis.

I) Procesamiento de datos y aspectos estadísticos

Se realizó estadística descriptiva de la población estudiada. Para variables cuantitativas, se calcularon mediana y rangos al tratarse de una curva no simétrica y para las variables cualitativas se reportan frecuencias y porcentajes. Para evaluar la distribución de datos cuantitativos se utilizó la Prueba de Shapiro Wilks al ser nuestro tamaño de muestra menor de 50.

La realizó la base de datos en Excel 202 y se analizaron los datos en el paquete estadístico Statistal Packege for Social Sciences para Windows, (SPSS VERSIÓN 23.0)

VII. ASPECTOS ETICOS

Este protocolo de investigación se sometió a revisión y se encuentra aprobado por el Comité de Ética en Investigación y Comité Local de Ética en Investigación en Salud 1302. Se apega a los lineamientos en la investigación para la salud de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos; que en el artículo tercero establece “La protección de los derechos de niñas, niños y adolescentes, tiene como objetivo asegurarles un desarrollo pleno e integral, lo que implica la oportunidad de formarse física, mental, emocional, social y moralmente en condiciones de igualdad”; al instructivo para la operación de la comisión de investigación científica y de los comités locales de investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social, a las buenas prácticas clínicas y a las Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con los seres humanos elaborada por el Consejo de organizaciones internacionales de las ciencias médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud.

Debido a que esta investigación se considerará como tipo I, sin riesgo y en cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 17 (debido a que se emplearán técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables), este estudio se desarrollará conforme a los criterios del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud basados en su última reforma (2014) y las pautas éticas internacionales.

El presente estudio se desarrolló conforme a lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su nuevo texto vigente publicado en el Diario Oficial de la Federación el 02/04/2014 en su Título Segundo “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos”, en sus siguientes apartados:

Capítulo I: disposiciones comunes, en lo descrito en los siguientes artículos:

- ARTÍCULO 13: prevalece el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar, se obtuvo la información a través de su expediente clínico físico y electrónico, se protegen los derechos de estos mismos durante la ejecución y elaboración de esta investigación.
- ARTÍCULO 14: se realizará de acuerdo a las bases comentadas en los incisos I al X en cuanto a los principios éticos y científicos, fundamentado en las investigaciones previas, sin poderse producir el conocimiento por otro medio, prevaleciendo los beneficios sobre los riesgos, contando con carta de dispensa de consentimiento informado, realizada por profesionales en la salud, contando con el dictamen del comité de ética y la autorización del titular de la institución, vigilando sea suspendida la en caso de que los riesgos superen los beneficios y bajo responsabilidad de daños de la institución donde se realiza.
- ARTÍCULO 16: se protege la privacidad del individuo mediante la asignación de un folio para no exponer datos personales de los expedientes de pacientes seleccionados. La información recopilada será resguardada por el tesista durante un periodo de 5 años a partir del término de su utilización para futuras aclaraciones, posterior a este tiempo la información será depurada por el tesista y los directores de tesis quienes se encargarán de eliminar de manera permanente los datos digitales almacenados, así como destruir los datos físicos recabados. Los resultados conservarán la confidencialidad de los datos y en ningún momento serán revelados en los mismos, ni el nombre ni otras características que pudieran permitir la identificación del paciente en específico. La base de datos utilizada para la realización del presente estudio se guardará en computadora personal, con contraseña, a la cual solo tendrán acceso el tesista, el director y co-director de este trabajo. Los resultados se darán a conocer a la comunidad médica en formato de tesis.
- ARTÍCULO 17: será considerada investigación sin riesgo ya que la información será recabada de expedientes clínicos y digitales de los pacientes.

A lo establecido en las “Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con los seres humanos elaborada por el Consejo de organizaciones internacionales de las ciencias médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud”, en lo descrito en las siguientes pautas:

- **PAUTA 1: VALOR SOCIAL Y CIENTÍFICO, Y RESPETO DE LOS DERECHOS:** la investigación se lleva a cabo con el debido respeto y preocupación por los derechos y el bienestar de las personas participantes, el personal responsable de la investigación se encuentra capacitado, en virtud de su educación y experiencia, para desempeñarse competentemente y con integridad en las cuestiones éticas.
- **PAUTA 10: MODIFICACIONES Y DISPENSAS DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO:** El estudio se realizará mediante la recolección de datos y variables las cuales son interrogadas, medidas y pasadas en el expediente clínico de los pacientes de manera rutinaria en cada una de las valoraciones durante la consulta, por lo que no se tendrá contacto con los pacientes en cuestión, en ningún momento se sometió a participación activa o estudio experimental a los pacientes, es por esto que se solicitó al Comité de Ética en Investigación y Comité Local de Ética en Investigación en Salud 1302 la dispensa de Consentimiento Informado según lo establecido en la pauta 10 del CIOMS, ya que, al tratarse de un estudio descriptivo, no será necesaria la participación alguna de los pacientes, ya que sin dicha exención el estudio no podría ser realizado.
- **PAUTA 12: RECOLECCIÓN, ALMACENAMIENTO Y USO DE DATOS EN UNA INVESTIGACIÓN RELACIONADA CON LA SALUD:** el manejo de la información se realizará de manera confidencial, se resguardarán los datos del paciente asignándose un número de folio al participante que no incluya sus datos personales que pudieran permitir la identificación del paciente en específico. Se resguardaran los datos por parte del tesista, se almacenarán los documentos físicos en gaveta bajo llave y los electrónicos en computadora bajo

contraseña por 5 años, los cuales estarán disponibles para futuras referencias y protocolos de investigación de acuerdo con los requerimientos del Comité de Salud, posterior a esto el tesista se encargada de eliminar permanentemente los documentos archivados en los aparatos electrónicos y se destruirán los archivos físicos.

VIII. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos

Tesista: Se encargó de la elaboración del protocolo de estudio, búsqueda de la información en los expedientes clínicos para la recopilación de datos.

Personal de archivo clínico: Proporciono las claves de los expedientes para su análisis.

Director y co-director de tesis: Asesoramiento clínico, estadístico y metodológico, en conjunto con el tesista se encargaron del análisis, discusión y conclusión de los resultados

Recursos físicos

Servicio de archivo clínico.

Biblioteca del Hospital de pediatría del CMNO, lugar utilizado para recopilación de datos, análisis estadístico y búsqueda de información actualizada.

Archivo del Hospital de Pediatría del CMNO.

Recursos materiales

Material de consumo: material de papelería, equipos electrónicos, programas estadísticos, equipo de cómputo disponible en enseñanza.

Financiamiento

El presente estudio no requirió de financiamiento adicional ya que el IMSS cuenta con los recursos físicos, materiales de los cuales se dispondrá para su uso correcto, racional y autorizado, así mismo, contamos con el recurso humano con labores establecidas en su profesiograma correlacionadas con el protocolo de investigación. Cualquier costo extra que se requiera correrá a cargo de los investigadores.

Factibilidad

El estudio es factible ya que la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente cuenta con una población activa de personal, recursos físicos y materiales suficientes para realizar el presente estudio, por lo que no implican un problema para su autorización y realización debido a que sus beneficios a obtener son superiores a sus costos.

IX. RESULTADOS

Fueron incluidos en el estudio 18 pacientes de la UMAE de pediatría CMNO con el diagnóstico de esclerosis múltiple que son atendidos actualmente en el área de consulta externa y hospitalización del servicio de neurología pediátrica, de los cuales el 72.2% fueron del sexo femenino (n=13) y el 27.8% del sexo masculino (n=5) como se describe en la tabla 5. Con una edad actual comprendida entre los 9 y 17 años, con una mediana de 15.5 años (tabla 6). La edad mínima a la que iniciaron los síntomas fue de 6 años y la máxima de 15 años, con una mediana de 12.5 años. La edad mínima a la que se diagnosticó la enfermedad fue 6 años, edad máxima de 16 años, con una mediana de 13.5 años (tabla 6). El periodo mínimo de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad es de 1 año, máximo de 6 años, con una mediana de 2 años (tabla 6).

TABLA 5. DISTRIBUCION POR SEXO				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	FEMENINO	13	72.2	72.2
	MASCULINO	5	27.8	100.0
	Total	18	100.0	

TABLA 6. DISTRIBUCION POR DATOS CLINICOS				
	EDAD ACTUAL	EDAD AL INICIO DE LOS SINTOMAS	EDAD AL DIAGNOSTICO	AÑOS DE EVOLUCION
Mediana	15.5	12.50	13.5	2
Mínimo	9	6	6	1
Máximo	17	15	16	6

La mayor proporción de nuestra población presentaron síntomas sensitivos al debut de la enfermedad 55.6% (n=10), ya sea de manera aislada o en combinación con sintomatología motora, ataxia o síntomas visuales (tabla 7).

TABLA 7. SINTOMATOLOGÍA AL DEBUT				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	ATAXIA	2	11.1	11.1
	MOTOR	4	22.2	33.3
	MOTOR + ATAXIA	1	5.6	38.9
	MOTOR + SENSITIVO	2	11.1	50.0
	MOTOR + SENSITIVO + VISUAL	1	5.6	55.6
	MOTOR + SENSITIVO + VISUAL+ ATAXIA	1	5.6	61.1
	SENSITIVO	6	33.4	94.4
	VISUAL	1	5.6	100.0
	TOTAL	18	100.0	100.0

Dentro de los fármacos modificadores de la enfermedad utilizados, el rituximab es el medicamento más utilizado, siendo utilizado como única terapia en el 33.3% de nuestros pacientes (n=6), seguido de interferón B en el 22.2% (n=4). El cambio en la terapéutica inicial fue realizado en el 33.3% de nuestra población (n=6) (tabla 8).

TABLA 8. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO UTILIZADO				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	FINGOLIMOD	1	5.6	5.6
	INTERFERON B	4	22.2	27.8

	INTERFERON B →FINGOLIMOD	2	11.1	38.9
	INTERFERON B →RITUXIMAB	2	11.1	50
	PENDIENTE	1	5.6	55.6
	RITUXIMAB	6	33.3	88.9
	RITUXIMAB →INTERFERON B	2	11.1	100.0
	TOTAL	18	100.0	100.0

Se identificó la presencia de factores de riesgo en el 50% de nuestra población con esclerosis múltiple (n=9), siendo el estado de portador de VEB y el tabaquismo pasivo de manera aislada o en combinación con otros factores de riesgo en cada paciente los más frecuentemente reportados ambos presentes en el 22.3% de nuestra población (tabla 9).

TABLA 9. FACTORES DE RIESGO				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	TABAQUISMO PASIVO	3	16.7	16.7
	SOBREPESO	1	5.6	22.3
	PORTADOR VEB	3	16.7	39
	OBESIDAD + TABAQUISMO PASIVO	1	5.6	44.6
	DEFICIENCIA DE VITAMINA D + PORTADOR VEB	1	5.6	50.0
	NO ESPECIFICADO	9	50.0	100.0

	TOTAL	18	100.0	100.0
VEB: Virus Epstein Barr				

Se han informado recaídas en el 94.4% de nuestros pacientes (n=17), solo el 5.6% ha estado libre de recaídas desde el debut de la enfermedad (tabla 10).

TABLA 10. RECAIDAS				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	NO	1	5.6	5.6
	SI	17	94.4	100.0
	Total	18	100.0	100.0

De los pacientes que presentaron recaídas la mediana del número de recaídas fue de 3 recaídas en la evolución de la enfermedad, con un máximo de 5 y un mínimo de 1 (tabla 11). En la evaluación del EDSS inicial se reporta una mediana de 3.5 puntos, con un máximo de 7 puntos y un mínimo de 1 puntos reportados respectivamente. El EDSS final reportado presentó una mediana de 1.5 puntos, con un máximo de 4 puntos y un mínimo de 1 punto, como se muestra en la tabla 11.

TABLA 11. EVOLUCION			
	NUMERO DE RECAIDAS	EDSS INICIAL	EDSS FINAL
Mediana	3.0	3.5	1.5
Mínimo	1	1	1
Máximo	5	7	4
EDSS: Escala ampliada del estado de discapacidad			

El 44.4% de nuestros pacientes cumplieron los criterios de NEDA3 (n=8), mientras que el 55.6% no logran cumplir los criterios (tabla 12).

TABLA 12. NEDA 3				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	CUMPLE	8	44.4	44.4
	NO CUMPLE	10	55.6	100.0
	Total	18	100.0	100.0
NEDA3: Escala de ausencia de evidencia de actividad de la enfermedad				

Dentro de los auxiliares de diagnóstico en nuestra población de pacientes con esclerosis múltiple pediátrica un 16.7% presentó PESS anormales, siendo reportados como normales en el 16.7%, en el resto no se especifica. Los PEATC fueron anormales en el 5.6% y normales en el 11.1%, en el resto no se especifica. Los PEV fueron anormales en el 22.2% de los pacientes y normales en el 5.6%, en el resto no se especifica. Respecto al análisis de LCR, se reporta como anormal en el 16.7% (n=3), encontrándose en estos pacientes proteinorraquia con proteínas >50mg/dl, en el 50% de los pacientes (n=9) se reporta normal y en el resto no se reporta el estudio de LCR. Las BOC solo se encontraron presentes en el 5.6% (n=1) de nuestros pacientes, siendo reportadas como ausentes en el 55.6% (n=9), en el 38.9 (n=7) no se especifica. Los anticuerpos anti-acuaporina 4 no se encontraron en nuestra población, siendo reportados como ausentes en el 22.2% de los pacientes, el resto no se especifica, todo lo anterior como se reportan en las tablas 13 a 18.

TABLA 13. POTENCIALES EVOCADOS SOMATOSENSORIALES				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	ANORMAL	3	16.7	16.7
	NO ESPECIFICADO	12	66.7	83.3

	NORMAL	3	16.7	100.0
	Total	18	100.0	100.0

TABLA 14. POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DEL TALLO CEREBRAL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	ANORMAL	1	5.6	5.6
	NO ESPECIFICADO	15	83.3	88.9
	NORMAL	2	11.1	100.0
	Total	18	100.0	100.0

TABLA 15. POTENCIALES EVOCADOS VISUALES

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	ANORMAL	4	22.2	22.2
	NO ESPECIFICADO	13	72.2	94.4
	NORMAL	1	5.6	100.0
	Total	18	100.0	100.0

TABLA 16. ESTUDIO DE LIQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	ANORMAL	3	16.7	16.7
	NO ESPECIFICADO	6	33.3	50.0
	NORMAL	9	50.0	100.0

	Total	18	100.0	100.0
--	-------	----	-------	-------

TABLA 17. BANDAS OLIGOCLONALES				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	AUSENTES	10	55.6	55.6
	NO ESPECIFICADO	7	38.9	94.4
	PRESENTES	1	5.6	100.0
	Total	18	100.0	100.0

TABLA 18. ANTICUERPOS ANTI-ACUAPORINA 4				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	AUSENTES	4	22.2	22.2
	NO ESPECIFICADO	14	77.8	100.0
	PRESENTES	0	0	100.0
	Total	18	100.0	100.0

X. DISCUSIÓN

En la presente revisión se observó que similar a lo reportado por Alroughani R, et al, y Wang CX, et al, en sus respectivos estudios realizados en 2018, en nuestra población se observó una mayor prevalencia de la enfermedad en las niñas, siendo el sexo femenino el afectado en el 72.2%, con una relación mujer a hombre de 2.6:1. La mediana de edad a la que iniciaron los síntomas de la enfermedad fue de 12.5 años, siendo ligeramente menor que la reportada por Alroughani R, et al, en 2018. La mayor proporción de nuestra población presentaron síntomas sensitivos al debut de la enfermedad, ya sea de manera aislada o en combinación con sintomatología motora, ataxia o síntomas visuales similar a lo reportado por Banwell B, et al, en 2007.

Los factores de riesgo como la deficiencia de vitamina D, seropositividad para la infección por el virus de Epstein-Barr, ser fumador pasivo o activo, la obesidad y la presencia de haplotipo HLA-DRB1*1501[AMHH1], deben ser investigados de manera dirigida en todos los pacientes en los que se establece el diagnóstico de esclerosis múltiple pediátrica como se reporta en CONTINUUM (MINNEAP MINN) en 2022, en nuestra población, la presencia de factores de riesgo se encontró en el 50% de los pacientes, siendo el estado de portador de VEB y el tabaquismo pasivo los más frecuentemente reportados.

El manejo de niños y adolescentes con EM requiere de la participación de un equipo multidisciplinario. Las estrategias de manejo actuales se centran en el tratamiento de los ataques agudos, la mejora de los síntomas y la reducción de la actividad biológica a través de terapias modificadoras de la enfermedad, al igual que lo reportado por Brenton JN, et al, en 2020, en nuestra unidad aún se utilizan las 2 formas del inicio del tratamiento, la forma escalonada y el inicio temprano de una terapia modificadora de la enfermedad de alta eficacia como primer fármaco, siendo esta última la más usada en el 33.3% de los pacientes con el inicio de rituximab. El cambio en la terapéutica inicial por poca respuesta al tratamiento inicial instaurado, como terapia escalonada o por preferencia del médico-paciente fue realizado en el 33.3% de los pacientes.

El curso de la enfermedad en la población pediátrica se presenta con la forma recurrente-remitente en >98% de los casos. Al igual que lo referido en el CONTINUUM (MINNEAP MINN) en 2022, la EM pediátrica se caracteriza por recaídas frecuentes en los primeros años después del inicio en comparación con la EM adulta, en nuestra población se reporta la presencia de recaídas en el 94.4% de nuestros pacientes, solo el 5.6% ha estado libre de recaídas desde el debut de la enfermedad, con una mediana del número de recaídas de 3, un máximo de 5 y un mínimo de 1.

El seguimiento de estos pacientes se realiza tanto mediante clínica como con estudios de laboratorio y gabinete, buscando de manera encarecida lograr una ausencia de la actividad de la enfermedad, así como prevenir recaídas clínicas y la progresión de la discapacidad. El estado de discapacidad evaluado mediante la escala EDSS, reportó mediana de 3.5 puntos, con un máximo de 7 puntos y un mínimo de 1 puntos en el EDSS inicial de nuestros pacientes y una mediana de 1.5 puntos, con un máximo de 4 puntos y un mínimo de 1 punto en el EDSS final. La escala de NEDA 3 que evalúa la ausencia de evidencia de actividad de la enfermedad, utilizada desde el año 2019 como parte del seguimiento de los pacientes con esclerosis múltiple, se cumplió en el 44.4% de nuestros pacientes, mientras que el 55.6% no logran cumplir los criterios.

Se observó que una gran proporción de nuestros pacientes contaban con un abordaje incompleto, con ausencia de reporte de estudios de laboratorio y gabinete debido a que dependemos de la disponibilidad de dichos estudios en el instituto ya que por ser una enfermedad de baja frecuencia se realizan de manera subrogada, siendo variable su autorización. Los PESS se reportaron como anormales en el 16.7%, normales en el 16.7% y no especificados en el resto de los pacientes. Los PEATC fueron anormales en el 5.6% y normales en el 11.1%, en el resto no se especifica. Los PEV fueron anormales en el 22.2% de los pacientes y normales en el 5.6%, en el resto no se especifica. Respecto al análisis de LCR, se reporta como anormal en el 16.7%, encontrándose en estos pacientes hiperproteíorraquia con proteínas >50mg/dl, en el 50% de los pacientes se reporta normal y en el resto no se reporta el estudio de LCR. Las BOC solo se encontraron presentes en el 5.6% (n=1) de nuestros pacientes, siendo reportadas como ausentes en el 55.6% (n=10), en el 38.9 (n=7) no se

específica. Los anticuerpos anti-acuaporina 4 no se encontraron en nuestra población, siendo reportados como ausentes en el 22.2% de los pacientes, el resto no se especifica.

La esclerosis múltiple en la edad pediátrica es una entidad poco frecuente, sin embargo, presenta largas estancias hospitalarias, una alta tasa de discapacidad neurológica a largo plazo y un gran impacto en el entorno familiar, por lo que ante la sospecha de una enfermedad desmielinizante como lo es la EM pediátrica, un adecuado abordaje y manejo deben ser instaurados de manera temprana con la finalidad de reducir las recaídas y las secuelas y con ello modificar el curso de la enfermedad a lo largo de la vida.

El seguimiento con escalas como EDSS y NEDA serán necesarias para llevar un seguimiento objetivo de la progresión de la enfermedad. La suplementación con vitamina D será también uno de los nuevos objetivos en el tratamiento de la EM pediátrica.

La EM pediátrica ha tenido muchos cambios a lo largo del tiempo, tanto en la aprobación de nuevos medicamentos modificadores de la enfermedad para esta edad, así como un cambio en el paradigma de tratamiento en donde se sugiere terapia temprana de alta eficacia para lograr un mejor pronóstico en los pacientes.

En base a nuestro estudio podemos concluir que la falta de directrices para el diagnóstico, abordaje y tratamiento de nuestra población con esclerosis múltiple pediátrica obstaculiza la evolución satisfactoria de los pacientes, por lo que partir de este estudio se elaborarán las guías de abordaje y manejo de los pacientes con EM pediátrica, las cuales serán difundidas por los miembros del servicio de neurología pediátrica de nuestro hospital con el fin de brindar la mejor atención a los pacientes.

XI. CONCLUSIONES

1. El rituximab es el medicamento más utilizado en nuestra población en el 33.3% de los pacientes, seguido de interferón B en el 22.2%. El cambio en la terapéutica inicial por poca respuesta al tratamiento inicial instaurado o por preferencia del médico-paciente fue realizado en el 33.3% de nuestros pacientes.
2. La presencia de factores de riesgo se encontró en el 50% de los pacientes, siendo el estado de portador de VEB y el tabaquismo pasivo los más frecuentemente reportados 22.3%.
3. La presencia de recaídas se reporta en el 94.4% de nuestra población con una mediana del número de recaídas de 3, un máximo de 5 y un mínimo de 1.
4. El estado de discapacidad evaluado mediante la escala EDSS, reportó mediana de 3.5 puntos, con un máximo de 7 puntos y un mínimo de 1 puntos en el EDSS inicial de nuestros pacientes y una mediana de 1.5 puntos, con un máximo de 4 puntos y un mínimo de 1 punto en el EDSS final.
5. La escala de NEDA 3 que evalúa la ausencia de evidencia de actividad de la enfermedad se cumplió en el 44.4% de nuestros pacientes, mientras que el 55.6% no logran cumplir los criterios.
6. Los PEV fueron en estudio mayormente reportado como anormal en nuestra población, encontrándose con alteraciones en el 22.2% de los pacientes.

XII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. BMC Neurology. [Internet]. 2018 [Consultado 02 abril 2023]; 9;18(1):27. Disponible en: <https://europepmc.org/article/MED/29523094>
2. Waldman A, Ness J, Pohl D, Simone I, Anlar B, Pia Amato M, Ghezzi A. Pediatric multiple sclerosis Clinical features and outcome. Neurology. [Internet]. 2016 [Consultado 02 abril 2023]; 87 (9 Supplement 2) S74-S81. Disponible en: https://n.neurology.org/content/87/9_Supplement_2/S74.long
3. CONTINUUM (MINNEAP MINN) 2022; 28 (4, MULTIPLE SCLEROSIS AND RELATED DISORDERS): 1104–1130.
4. Wang CX, Greenberg BM. Pediatric Multiple Sclerosis: From Recognition to Practical Clinical Management. Neurol Clin. [Internet]. 2018 [Consultado 02 abril 2023]; 36:135–149. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733861917300920?via%3Dihub>
5. Jeong A, Oleske DM, Holman J. Epidemiology of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Systematic Review of the Literature. J Child Neurol. [Internet]. 2019 [Consultado 02 abril 2023]; 34(12):705–712. Disponible en: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073819845827?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
6. Fisher KS, Cuascut FX, Rivera VM, Hutton GJ. Current Advances in Pediatric Onset Multiple Sclerosis. Biomedicines. [Internet]. 2020 [Consultado 02 abril 2023]; 28;8(4):71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7235875/>
7. Jančić J, Nikolić B, Ivančević N, et al. Multiple Sclerosis Therapies in Pediatric Patients: Challenges and Opportunities. Codon Publications. [Internet]. 2017 [Consultado 02 abril 2023]; Capítulo 3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/>
8. Cappa R, Theroux L, Brenton JN. Pediatric Multiple Sclerosis: Genes, Environment, and a Comprehensive Therapeutic Approach. Pediatr Neurol.

- [Internet]. 2017 [Consultado 02 abril 2023]; 75:17–28. Disponible en: [https://www.pedneur.com/article/S0887-8994\(17\)30297-7/fulltext](https://www.pedneur.com/article/S0887-8994(17)30297-7/fulltext)
9. Fadda G, Armangue T, Hacohen Y, Chitnis T, Banwell B. Paediatric multiple sclerosis and antibody-associated demyelination: clinical, imaging, and biological considerations for diagnosis and care. *Lancet Neurol.* [Internet]. 2021 [Consultado 02 abril 2023]; 20(2):136-149. Disponible en: <https://europepmc.org/article/MED/33484648>
 10. Waldman A, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M, Banwell B. Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol.* [Internet]. 2014 [Consultado 02 abril 2023]; 13:936–948. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(14\)70093-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(14)70093-6/fulltext)
 11. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol.* [Internet]. 2007 [Consultado 02 abril 2023]; 6:887–902. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474-4422\(07\)70242-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474-4422(07)70242-9)
 12. Brenton JN, Kammeyer R, Gluck L, Schreiner T, Makhani N. Multiple Sclerosis in Children: Current and Emerging Concepts. *Semin Neurol.* [Internet]. 2020 [Consultado 02 abril 2023]; 40(2):192-200. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8514113/>
 13. Tardieu M, Banwell B, Wolinsky JS, Pohl D, Krupp L. Consensus definitions for pediatric MS and other demyelinating disorders in childhood. *Neurology.* [Internet]. 2016 [Consultado 02 abril 2023]; 87:C8–C11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27572866>
 14. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International pediatric multiple sclerosis study group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* [Internet]. 2013 [Consultado 02 abril 2023]; 19(10):1261–1267. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23572237>
 15. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet*

- Neurol. [Internet]. 2018 [Consultado 02 abril 2023];17(2):162-173. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(17\)30470-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(17)30470-2/fulltext)
16. Hachon Y, Brownlee W, Mankad K, Chong WKK, Thompson A, Lim M, Wassmer E, Hemingway C, Barkhof F, Ciccarelli O. Improved performance of the 2017 McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis in children in a real-life cohort. *Mult. Scler.* [Internet]. 2018 [Consultado 02 abril 2023]; 1–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31317829>
 17. Padilha IG, Fonseca APA, Pettengill ALM, Fragoso DC, Pacheco FT, Nunes RH, Maia ACM Jr, da Rocha AJ. Pediatric multiple sclerosis: From clinical basis to imaging spectrum and differential diagnosis. *Pediatric Radiology.* [Internet]. 2020 [Consultado 02 abril 2023]; 776-792. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00247-019-04582-3>
 18. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med.* [Internet]. 2020 [Consultado 02 abril 2023]; 133(12):1380-1390.e2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32682869/>
 19. Hummel HM, Brück W, Dreha-Kulaczewski S, Gärtner J, Wuerfel J.. Pediatric onset multiple sclerosis: McDonald criteria 2010 and the contribution of spinal cord MRI. *Mult. Scler. J.* [Internet]. 2013 [Consultado 02 abril 2023]; 19:1330–1335. Disponible en: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458513493033?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
 20. Chitnis T, Krupp L, Yeh A, et al. Esclerosis múltiple pediátrica. *Neurol Clin.* [Internet]. 2011 [Consultado 02 abril 2023]; 29(2):481–505. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733861907000059?via%3Dihub>
 21. Duignan S, Brownlee W, Wassmer E, Hemingway C, Lim M, Ciccarelli O, Hachon Y. Paediatric multiple sclerosis: a new era in diagnosis and treatment. *Dev Med Child Neurol.* [Internet]. 2019 [Consultado 02 abril 2023]; 61(9):1039-1049. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dmcn.14212>

22. Rubin JP, Kuntz NL. Diagnostic criteria for pediatric multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* [Internet]. 2013 [Consultado 02 abril 2023];13(6):354. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11910-013-0354-3>
23. Trabatti C, Foadelli T, Spartà MV, Gagliardone C, Rinaldi B, Delmonte M, Lozza A, Savasta S. Paediatric clinically isolated syndromes: Report of seven cases, differential diagnosis and literature review. *Childs Nerv. Syst.* [Internet]. 2016 [Consultado 02 abril 2023]; 32:69–77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26584554>
24. Jakimovski D, Awan S, Eckert SP, Farooq O, Weinstock-Guttman B. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment. *CNS Drugs.* [Internet]. 2022 [Consultado 02 abril 2023]; 36(1):45-59. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8697541/>
25. Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurol.* [Internet]. 2018 [Consultado 02 abril 2023]; 9;18(1):27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5845207/>
26. Pohl D, Rostasy K, Treiber-Held S, et al. Pediatric multiple sclerosis: detection of clinically silent lesions by multimodal evoked potentials. *J Pediatr.* [Internet]. 2006 [Consultado 02 abril 2023];149:125–127. Disponible en: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(06\)00004-7/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(06)00004-7/fulltext)
27. Verhey LH, Branson HM, Shroff MM, et al. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol.* [Internet]. 2011 [Consultado 02 abril 2023];10:1065–1073. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(11\)70250-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(11)70250-2/fulltext)
28. Huppke P, Huppke B, Ellenberger D, et al. Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler.* [Internet]. 2017 [Consultado 02 abril 2023]; 25: 72– 80. Disponible en: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458517732843?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

29. Ekmekci O. Pediatric Multiple Sclerosis and Cognition: A Review of Clinical, Neuropsychologic, and Neuroradiologic Features. Behav Neurol. [Internet]. 2017 [Consultado 02 abril 2023]; 92017:1463570. Disponible en: <https://europepmc.org/article/MED/29434433>

XIII. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

Folio: _____

Edad actual: _____ Sexo: M _____ F _____

Edad al inicio de los síntomas: _____

Edad al diagnóstico: _____

Sintomatología al debut: _____

Tiempo de evolución de la enfermedad: _____

Factores de riesgo

- Deficiencia de vitamina D
- Seropositividad para la infección por el virus de Epstein-Barr
- Fumador pasivo o activo
- Obesidad
- Haplotipo HLA-DRB1*1501

Características clínicas

Variable	Resultados
Tratamientos utilizados y tiempo de uso	
Recaídas	
EDSS inicial	
EDSS final	

Auxiliares de diagnóstico

Variable	Resultados
Potenciales evocados somatosensoriales	
Potenciales evocados auditivos del tallo cerebral	

Potenciales evocados visuales	
Velocidades de conducción nerviosa	
Tomografía computarizada de cráneo	
Resonancia magnética de encéfalo	
Resonancia magnética de medula espinal	
Citoquímico de líquido cefalorraquídeo	
Bandas oligoclonales	
Proteína básica de mielina	
Anticuerpos anti acuaporina 4	
NEDA 3	



Guadalajara, Jalisco a 01 de junio del 2023

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de Unidad Médica de Alta Especialidad en Padiatría del Centro Médico Nacional de Occidente IMMS que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN LA UMAE DE PEDIATRÍA CMNO”** es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- Características sociodemográficas de los pacientes
 - Edad
 - Sexo
- Características clínicas
 - Edad al inicio de los síntomas
 - Edad al diagnóstico
 - Síntomas al debut
 - Factores de riesgo
 - Tiempo de evolución
 - Tratamientos utilizados
 - Recaídas
 - EDSS inicial
 - EDSS final
 - NEDA
- Auxiliares de diagnóstico
 - Potenciales evocados somatosensoriales
 - Potenciales evocados auditivos del tallo cerebral
 - Potenciales evocados visuales





GOBIERNO DE
MÉXICO



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA C.M.N.O

- Velocidades de conducción nerviosa
- Tomografía computarizada de cráneo
- Resonancia magnética de encéfalo
- Resonancia magnética de medula espinal
- Citoquímico de líquido cefalorraquídeo
- Bandas oligoclonales
- Proteína básica de mielina
- Anticuerpos anti-acuaporina 4

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

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 **“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN LA UMAE DE PEDIATRÍA CMNO”** cuyo propósito es la realización de un a tesis de posgrado.

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 aplicables.

Atentamente

Dra. Alma Maritza Huerta Hurtado
MNF, Neuróloga Pediatra
Investigador responsable

El Plano (Consejo) de la UNAM tiene a su disposición el B. 44307, con el cual se puede
consultar la información de los datos personales de los investigadores.



Anexo 3.- Carta de confidencialidad

Guadalajara, Jalisco a 01 de junio del 2023

Yo, Dra. Alma Maritza Huerta Hurtado del proyecto titulado "**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN LA UMAE DE PEDIATRÍA CMNO**", con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia Oriente. C. P 44340. Guadalajara, Jalisco; a 01 de Junio 2023, me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto

Alma Maritza Huerta Hurtado.

Nombre y firma

Anexo 4.- EDSS

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Criterios de puntuación

Piramidal

- 1. normal.
- 2. signos anormales sin incapacidad.
- 3. incapacidad mínima.
- 4. paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
- 5. paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada.
- 6. paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa.
- 7. cuadriplejía.

Cerebelo

- 1. Normal.
- 2. Signos anormales sin incapacidad.
- 3. Ligera ataxia.
- 4. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.
- 5. Ataxia intensa de todas las extremidades.
- 6. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.

+. añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba.

Tronco del encéfalo

- 1. Normal.
- 2. Sólomente signos.
- 3. Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 4. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares.
- 5. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 6. Incapacidad para tragar o hablar.

Sensibilidad

- 1. Normal.
- 2. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades.
- 3. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros.
- 4. Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros.

- 5. Id. intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros.
- 6. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros.
- 7. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.

Vejiga e intestino

Instrucciones: Añada un punto más en la puntuación de 1-4 vesical si se usa autocateterismo vesical. Puntúe la situación peor del modo siguiente:

- Vejiga
 - 1. función normal.
 - 2. ligero titubeo, urgencia o retención.
 - 3. moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.
 - 4. incontinencia < semanal.
 - 5. incontinencia > semanal.
 - 6. incontinencia diaria.
 - 7. catéter vesical.
- Intestino
 - 1. función normal.
 - 2. estreñimiento de < diario, sin incontinencia.
 - 3. estreñimiento de menos de a diario pero no incontinencia.
 - 4. incontinencia < semanal.
 - 5. incontinencia > semanal pero no a diario.
 - 6. ningún control intestinal.
 - 7. grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.

Visión

- 1. normal.
- 2. escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
- 3. el ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.
- 4. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.
- 5. id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
- 6. id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
- 7. +. añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

Funciones mentales

- 1. normal.
- 2. alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS).
- 3. ligera alteración cognitiva.
- 4. moderada alteración cognitiva.
- 5. marcada alteración cognitiva.
- 6. demencia o síndrome cerebral crónico.

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

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

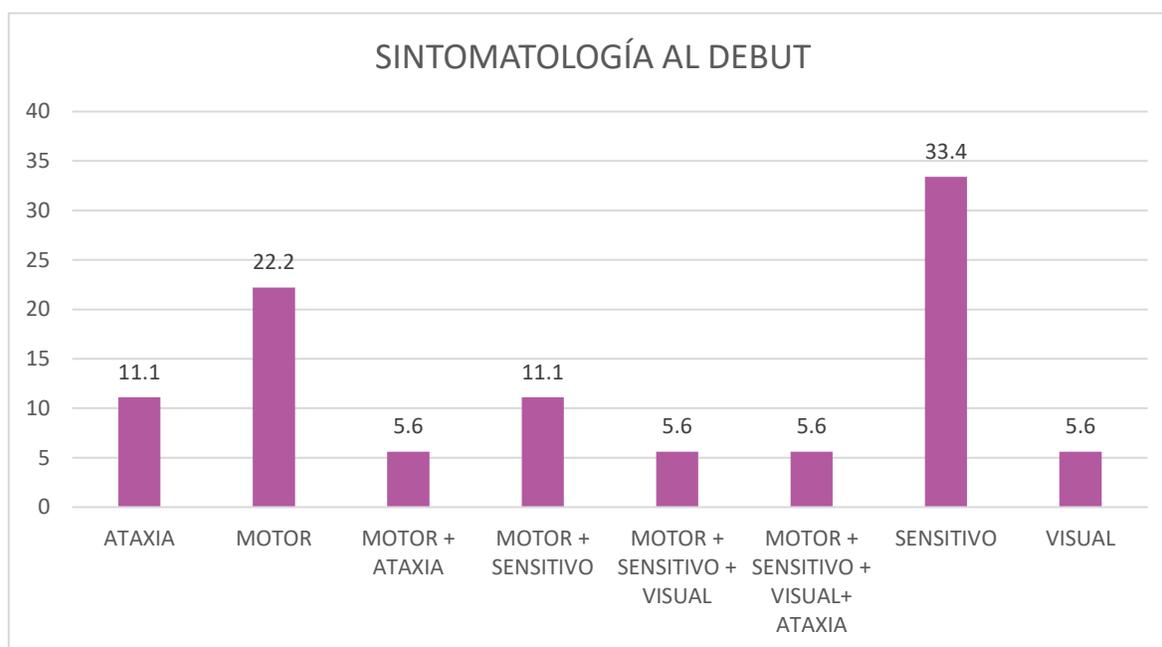
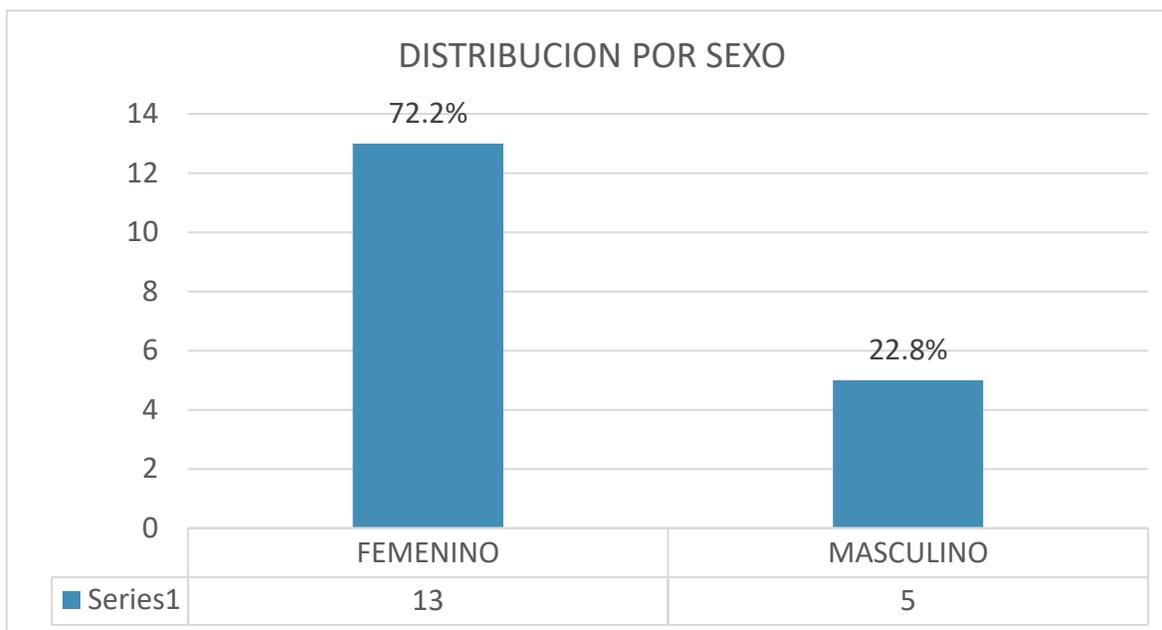
Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.

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

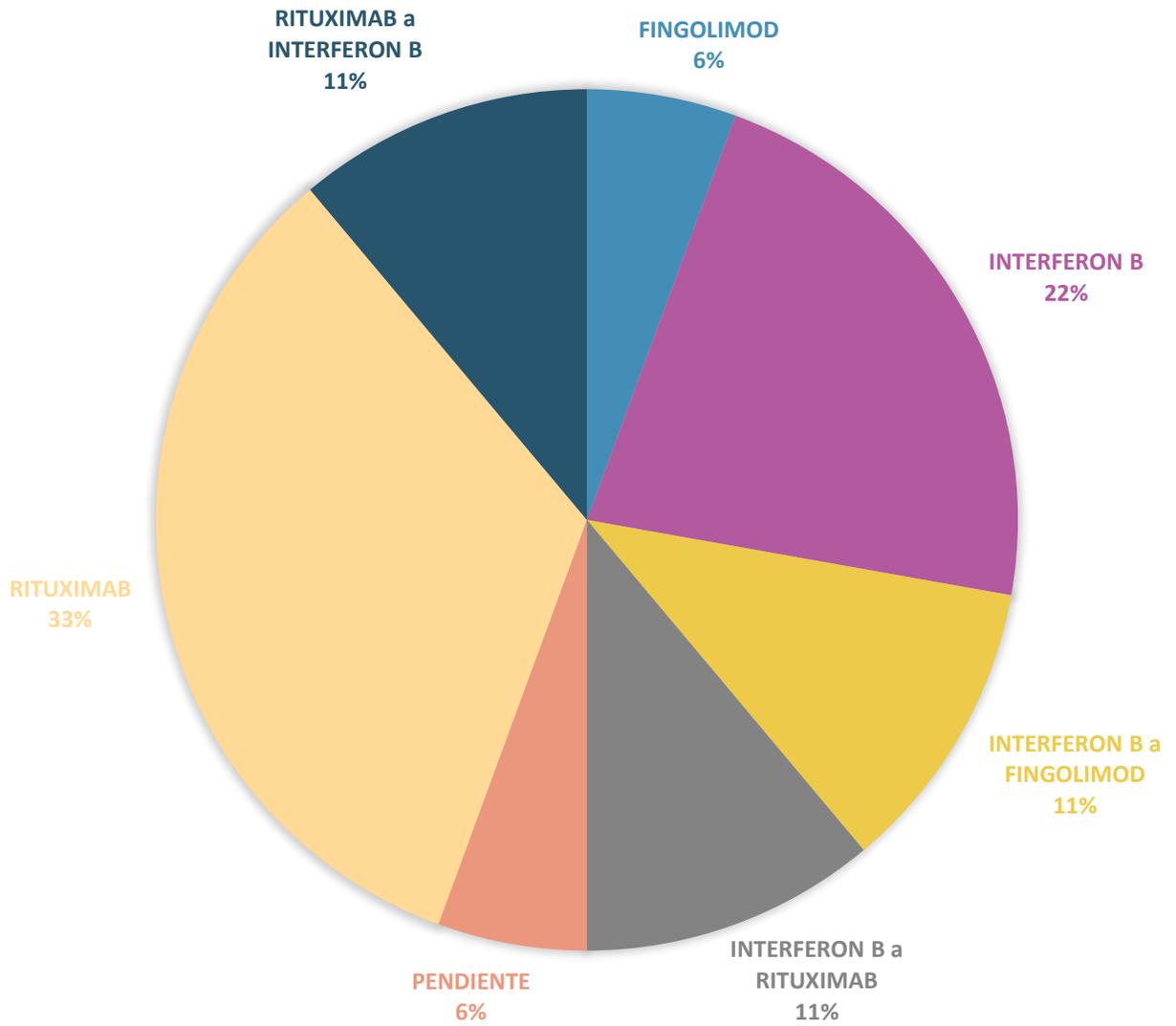
Anexo 5.- NEDA 3

Nivel de NEDA	Criterios
NEDA 3	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Sin recaídas clínicas<input type="checkbox"/> Sin progresión de la discapacidad EDSS confirmada sostenida durante 6 meses +<ul style="list-style-type: none">• Si la EDSS inicial es 0, la EDSS aumenta < 1,5 puntos• Si la EDSS inicial = 1, la EDSS aumenta < 1 punto• Si la EDSS inicial > 5, la EDSS aumenta < 0,5 puntos<input type="checkbox"/> No hay nuevas lesiones T1 realizadas con gadolinio +<input type="checkbox"/> • Sin lesiones T2 nuevas o recientemente agrandadas

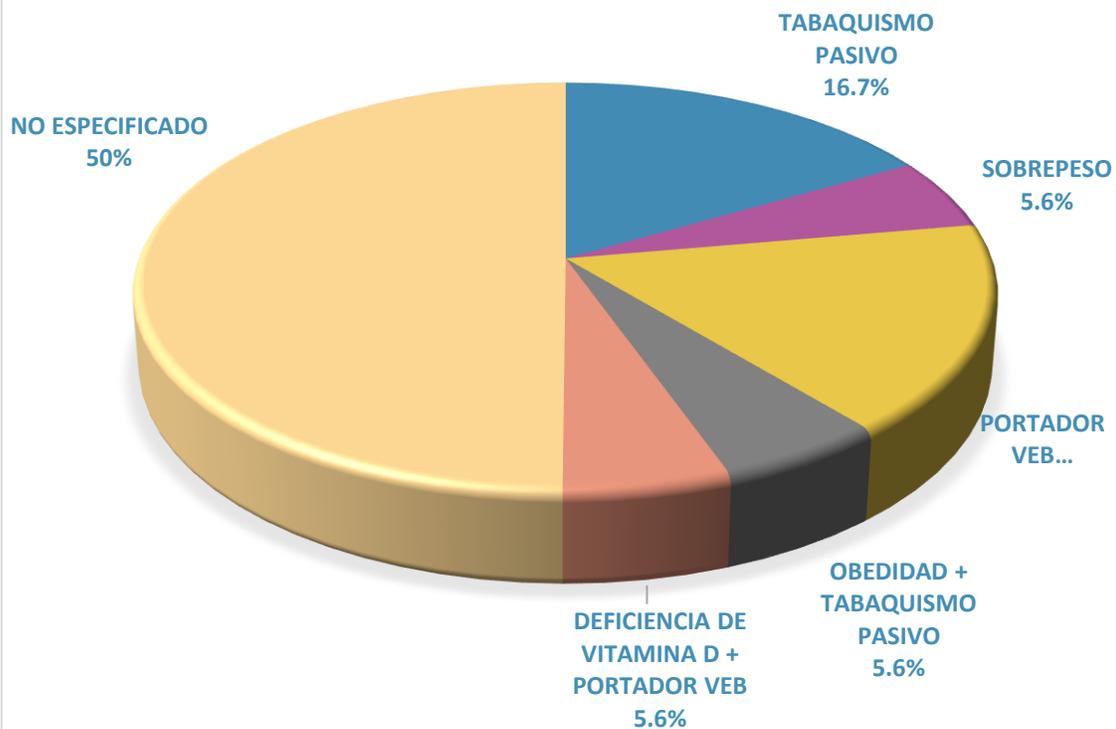
Anexo 6.- Gráficas



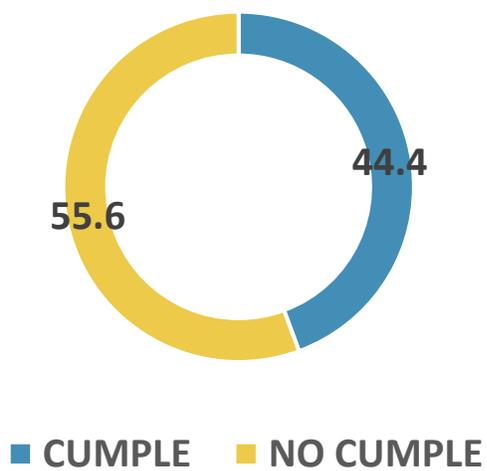
TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO UTILIZADO



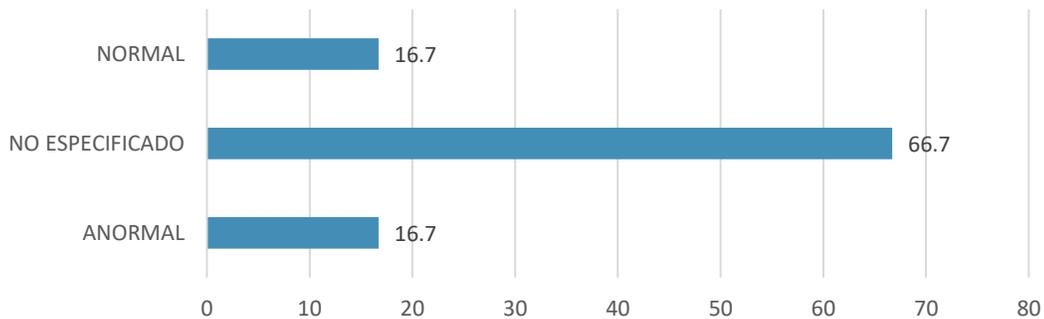
FACTORES DE RIESGO



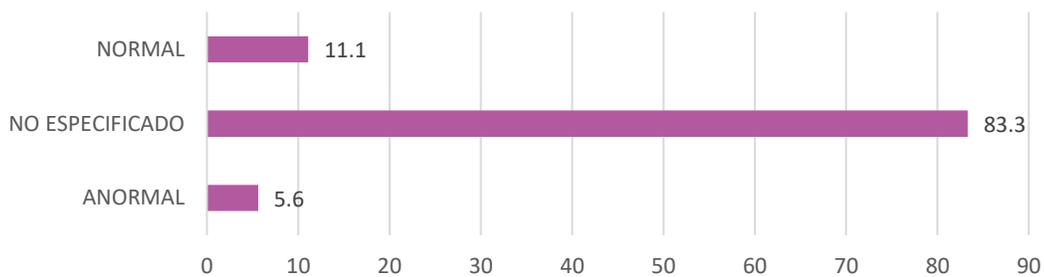
NEDA 3

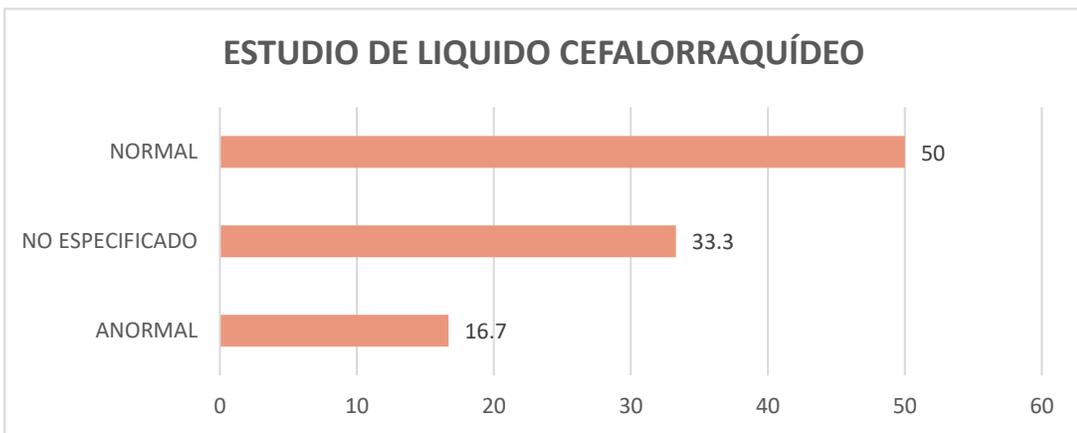
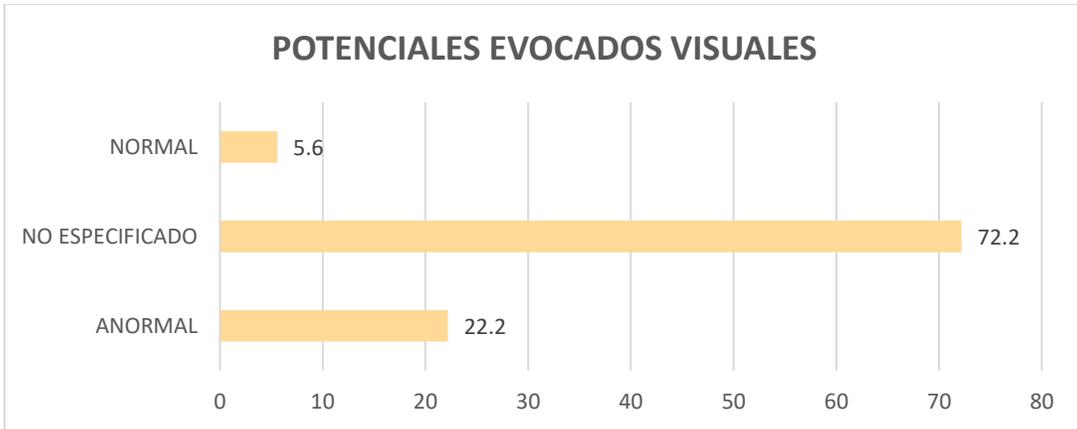


POTENCIALES EVOCADOS SOMATOSENSORIALES

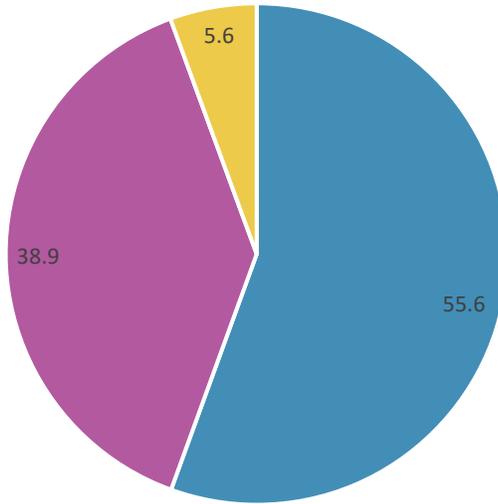


POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DEL TALLO CEREBRAL



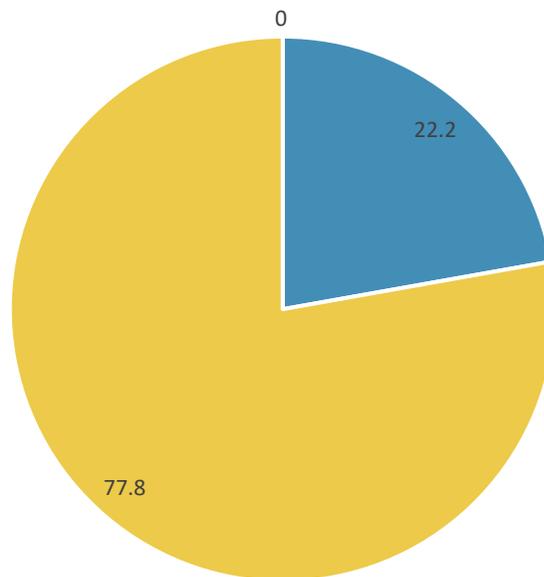


BANDAS OLIGOCLONALES



■ AUSENTES ■ NO ESPECIFICADO ■ PRESENTES

ANTICUERPOS ANTI-ACUAPORINA 4



■ AUSENTES ■ NO ESPECIFICADO ■ PRESENTES