



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

REGISTRO: 009.2016

**CENTRO MÉDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE**

“Índice de recaídas en pacientes pediátricos con esclerosis múltiple remitente recurrente comparada con adultos durante los primeros 5 años de la enfermedad y su asociación con variables demográficas y esquema de tratamiento”.

**Tesis de postgrado para obtener el título de
médico especialista en Neurología Pediátrica**

Presenta:

Dra. Yanin Michelle Rivera Ayala

Asesor de tesis:

Dra. Elsa Solórzano Gómez

México, D.F. MARZO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Dra. Aura A. Erazo Valle Solís
Subdirector de Enseñanza e Investigación del CMN "20 de Noviembre"

Dr. Juvenal Gutiérrez Moctezuma
Profesor Titular Neurología Pediátrica

Dra. Elsa Solórzano Gómez
Médico Neurólogo Peditra
Asesor de Tesis

Dra. Yanin Michelle Rivera Ayala
Médico Residente de Neurología Pediátrica



AGRADECIMIENTOS

“Cuando bebas agua, recuerda la fuente”
Proverbio chino.

Sin duda alguna, debo agradecer a Dios por ser mi guía de todos los días, el que me conoce y me acepta tal como soy.

A mis padres, a mi hermana, mis tías y primas que amo con toda mi alma, agradezco cada expresión de afecto y apoyo en cada momento de mi carrera. A mi abuelita Toñita, eres mi ejemplo de vida, aprendí mucho de ti y no te imaginas cuanto te extraño.

A mis maestros: Dr. Juvenal Gutiérrez Moctezuma, a quien admiro enormemente y agradezco su apoyo y enseñanzas; Dra. Elsa Solórzano Gómez, por la excelente persona que es, por compartir amor, conocimiento y brindarme su apoyo incondicional; Dr. José Antonio Venta Sobero, al que respeto y admiro por su buen carácter y conocimientos. No tengo forma de que sepan cuan agradecida me encuentro con ustedes, espero que lo sientan.

A mis compañeros de viaje: Luisa y Abraham, los voy a extrañar.

A mis amigas, que ahora considero hermanas: Lili, Karla y Nelly, no tengo palabras para expresar mi agradecimiento y mi amistad incondicional.

A quienes me salvaron la vida: Wil, Raquel, Arturo y Jesús; llegaron para quedarse en mi corazón.

Gracias a todo el universo que conspiró para que hoy este proyecto se pudiera concluir.

Dra. Yanin Michelle Rivera Ayala



ÍNDICE

	página
I. Resumen.....	4
II. Abstract.....	4
III. Introducción.....	5
IV. Material y Métodos.....	14
V. Resultados.....	17
VI. Discusión.....	24
VII. Conclusiones.....	28
VIII. Bibliografía.....	29
IX. Anexos.....	31

RESUMEN

Objetivo: Comparar el índice Anual de Recaídas (IAR) en pacientes pediátricos con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR) y adultos durante los primeros 5 años de la enfermedad y su asociación con variables demográficas y esquema de tratamiento.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrolectivo, transversal y comparativo de pacientes pediátricos y adultos derechohabientes del ISSSTE, con diagnóstico de Esclerosis Múltiple del CMN "20 de Noviembre" ISSSTE, se incluyeron en el estudio a 46 adultos y 10 niños. De los expedientes clínicos se recabaron datos demográficos, signos y síntomas clínicos del primer evento así como hallazgos de neuroimagen. Se obtuvo el índice Anual de Recaídas durante cada año del seguimiento, así como el grado de discapacidad a 5 años mediante la escala de discapacidad (EDSS).

Resultados: El IAR es más durante el primer año, para ambos grupos, en el pediátrico de 0.62 y para el de adulto de 0.57; el año que resultó con menor IAR en el grupo pediátrico fue el quinto año con un IAR de 0.11 y para los adultos fue el cuarto año con un IAR de 0.07.

Conclusiones: El IAR es mayor en los pacientes pediátricos con EMRR que en los adultos en el primer año de seguimiento de la enfermedad aunque con una diferencia marginal. 75% de los pacientes adultos presentan una escala de discapacidad 1, es decir sin incapacidad, mientras que en los pacientes pediátricos 9/10 están en escala 0 en un seguimiento a 5 años.

Palabras Clave: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente, Recaída, Discapacidad.

ABSTRACT

Objective: To compare the annualized relapse rate (IAR) in pediatric patients with MS and adults during the first 5 years of the disease and its association with demographic variables and treatment schedule.

Methods: A descriptive, retrospective, transversal and comparative study of pediatric and adult patients ISSSTE beneficiaries was conducted, diagnosed with Multiple Sclerosis CMN "20 de Noviembre" ISSSTE, were included in the study, 46 adults and 10 children. Clinical records demographic data, clinical signs and symptoms of the first event and neuroimaging findings were collected. The IAR the degree of disability 5 years by disability scale (EDSS) was obtained for each year of follow-up, as well.

Results: The IAR is the first year for both groups, in pediatric 0.62 for Adult and 0.57; the year which resulted in lower relapse rate IAR for pediatric group was the fifth year with IAR 0.11 for adults and was the fourth year with IAR 0.07.

Conclusions: The IAR is higher in pediatric patients with RRMS than in adults in the first year of monitoring the disease but with a marginal difference. 75 % of adult

patients have a disability scale 1 , ie without failure , while in pediatric patients are at 9/10 scale in track 0 to 5 years .

Keywords: Relapsing Remitting multiple Sclerosis, Relapse, Disability.

III. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad progresiva, inflamatoria, desmielinizante, del Sistema Nervioso Central (SNC) que tiene variedades de presentación de acuerdo a los síntomas, frecuencia y secuelas de la misma (1).

La esclerosis múltiple (EM) se conoce desde hace más de 130 años; Charcot en 1868 realizó las primeras descripciones clínicas que corresponden a EM; sin embargo Cruveilher y Carswell realizaron en 1835 y 1838, respectivamente, las primeras descripciones anatómo-patológicas. El nombre acuñado por Charcot fue de esclerosis en placas y algunos autores ingleses la llaman esclerosis diseminada, ambos nombres hacen alusión a la patología de la enfermedad, relacionada con placas de desmielinización en forma diseminada en el sistema nervioso central (SNC). Más recientemente se le ha denominado EM, nombre que significa disfunción neurológica múltiple. (2).

EPIDEMIOLOGÍA

La EM es la primera causa de discapacidad por enfermedad neurológica en jóvenes. Existe un consenso en varios países sobre el incremento en incidencia y prevalencia de EM. (2), sin embargo, este cambio se atribuye varias veces a inconsistencias y errores de registro epidemiológicos. Las revaloraciones de una población con frecuencia identifican casos adicionales que se habían pasado por alto originalmente. Sin embargo, en 2006 Orton y cols comprueban en una muestra canadiense este incremento. Aún más interesante, los autores determinan que la proporción suele ser variable (3).

La prevalencia de EM reportada en Latinoamérica varía de 2-13 casos por cada 100,00 habitantes. En México la prevalencia actual es de 11 por cada 100,000 habitantes (4). Cabe destacar que estas cifras deben tomarse con cautela, pues se cree que existe un subregistro y las cifras podrían ser mayores. La edad de presentación varía entre los 15 y 50 años, con una media de 30 años (5,6).

La incidencia a nivel mundial de EM se estima que en mujeres es de 3.6/100,000 personas al año. En México se han realizado pocos estudios epidemiológicos de EM, el primero se realizó en 1970 en el Hospital CMN 20 de Noviembre ISSSTE, informando una prevalencia de 1.6/ 100,000 habitantes (7).

En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, estudios hechos en 1973 y 1992 muestran un aumento de los casos observados; 12% en los primeros 5 años y 88% en los últimos 15 años, con un incremento de 62% en los últimos 5 años, hasta ocupar en 1990 la segunda causa de admisión hospitalaria (8).

En 2002 se realizó un estudio en la frontera de México, que reveló una frecuencia de 6.3/100,000 habitantes (9).

El estudio epidemiológico más grande que se ha llevado a cabo en México sobre EM se publicó en 2003, a cargo de Rivera Olmos y cols., donde se evaluó a 337 pacientes de 8 centros hospitalarios distribuidos en las 5 regiones más pobladas del país, 99.1% de raza mestiza, con una edad promedio de 37+/- 9 años, 69.7% mujeres y 30.3% hombres, 95% tenía acceso a un sistema de seguridad social. Con la información anterior se concluye que el perfil sociodemográfico de los pacientes no difiere de lo publicado en otros países, esto ubica a México, como un país con una baja prevalencia de EM. (10).

La mortalidad atribuible a complicaciones por EM es del 12% a 10 años de inicio de la enfermedad, perteneciendo el 85% de los pacientes con EMRR (11).

La aparición de la EM se produce generalmente a la edad de 30 años, pero aproximadamente el 2-5% de los pacientes con EM tienen inicio de la enfermedad a una edad menor de 16 años. En lo referente al tipo de EM, la forma remitente recurrente se presenta en el 98% Vs 85% de los adultos. Los pacientes con (Esclerosis Múltiple de Inicio Pediátrico) EMIP desarrollan discapacidad 20 años después del diagnóstico y 10 años antes de lo que sucede en la población adulta (12).

La incidencia global de síndromes desmielinizantes en niños y adolescentes oscila entre 1.66 por cada 100 000 niños por año. La presentación de los síndromes desmielinizantes adquiridos varía entre los estudios, con 22-36% con neuritis óptica, 19-24% con encefalomiелitis diseminada aguda, 22.3% con miелitis transversa, 16.9% con un síndrome desmielinizante monofocal y 2.4% con neuromiелitis óptica.

La proporción de niños y adolescentes con síndromes desmielinizantes que se le diagnosticó Esclerosis Múltiple dentro de los 5 años varía entre los estudios: 13 (15%) de los 88 en Australia, 12 de 63 (21%) de 302 en Canadá, 52 (45%) de 116

en Francia, 13 (46%) de 28 en Reino Unido. La alta variabilidad se deberá, en parte, a las diferencias en los criterios de inclusión y los sesgos de referencia de los centros participantes en estudios nacionales. Del 2 al 10% de todos los pacientes con esclerosis múltiple tienen inicio clínico antes de cumplir los 18 años. La incidencia de EMIP por cada 100 000 niños por año ha sido estimada en 0.13 en Francia, 0.18 en Canadá, 0.66 en los Países Bajos, 0.3 en Alemania y 0.51 por cada 100 000 personas-año en Estados Unidos (11).

El sexo femenino y la edad de aparición después de 11 años se asocian con una alta probabilidad de diagnóstico de EM debido a los factores hormonales presentes a esta edad. (12).

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ESCLEROSIS MÚLTIPLE

En relación a los patrones de mayor y menor riesgo relacionados a la zona geográfica de residencia, en donde los residentes de mayores altitudes muestran un mayor riesgo, así como la exposición a la luz, siendo que existen estudios que indican que los residentes con mayor exposición a la luz solar tienen menor riesgo de mortalidad por EM.

Dentro de los factores de riesgo relacionados, se encuentra la relación con el HLA DR2, que le confiere al paciente pediátrico un mayor riesgo de tener la enfermedad (12).

Los factores ambientales han sido implicados en la susceptibilidad de los niños en EMIP son la deficiencia de vitamina D, infecciones virales en particular el virus de Epstein Barr, virus del Herpes y Varicela Zoster y la exposición al humo del cigarrillo (15).

La presentación clínica de EMIP incluye con mayor frecuencia neuritis óptica y disfunción tronco encefálica aisladas con respecto a los de población adulta (23,4%, 16,8%, respectivamente, frente a 17,9%, 8,5% respectivamente; $p < 0,001$), a diferencia de los adultos es más atípica, en ocasiones se presentan síntomas sutiles difíciles de interpretar, lo que dificulta el diagnóstico temprano, menos frecuentemente su inicio puede ser de forma aguda a través de crisis, encefalopatía y/o trastornos de conducta. Vollmer en 2007 estudió a 132 niños y encontró que el 67% de los pacientes tuvieron presentación polisintomática, correspondiendo un 44% a las alteraciones cerebelosas, 34% a las sensitivas, 36% visuales, 30% de tronco, 29% alteraciones piramidales y 22% con alteraciones en las funciones mentales (2).

□ Jun Chou¹ en 2014 publica que alrededor del 80% de EMIP tiene un inicio después de los 10 años de edad. La presentación inicial corresponde a un Evento Clínicamente Aislado (CIS) (26 a 66%), neuritis óptica (NO; 10-23%, más comúnmente afección bilateral), mielitis transversa aguda (MT; 2-14%), o ADEM (8-18%) ⁽¹⁶⁾.

La EM de acuerdo a su modo de presentación, se clasifica en los siguientes tipos:

1. Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EM-RR): Está caracterizada por brotes clínicos seguidos de recuperación completa o parcial, sin deterioro de estado neurológico en el período de remisión.
2. Esclerosis Múltiple Primariamente Progresiva (EM-PP): Progresión de la enfermedad desde el inicio con o sin mejorías temporales.
3. Esclerosis Múltiple Secundariamente Progresiva (EM-SP): Después de una fase recurrente-remitente, se presenta una progresión continua de la enfermedad, con o sin brotes.
4. Esclerosis Múltiple Recurrente progresiva (EM-RP): Progresión desde el inicio, con claros episodios de empeoramiento seguidos de recuperación importante.

El curso de la enfermedad a recurrente-remitente ocurre en más del 97% de los pacientes con EM de inicio antes de los 18 años. La EMPP es muy poco frecuente en niños y adolescentes ⁽¹⁶⁾.

Las recaídas anuales o brotes se definieron de acuerdo a Benson 2013 como: nuevos síntomas neurológicos o empeoramiento de los síntomas previos que duren al menos 24 horas y puedan ser atribuidos a Esclerosis Múltiple en ausencia de fiebre o enfermedad y también que se presentes después de 30 días del evento inicial.

El número de recaídas anuales corresponden al número de brotes presentados en los últimos 12 meses de la enfermedad previa administración de tratamiento de primera línea (12 meses post aplicación) y el IAR se determina contabilizando el número total de recaídas en un año entre el número total de recaídas. ⁽¹⁷⁾.

Vollmer en 2007 reporta una alta frecuencia de recaídas en los primeros años después del inicio de la enfermedad, en 132 pacientes con Esclerosis Múltiple de inicio en el Adulto (EMIA) en comparación con 21 pacientes con EMIP (IAR adultos vs niños 1.13 vs 0.4)

En un estudio retrospectivo de 88 pacientes pediátricos con EM en Alemania, la media del número de recaídas al año fue mayor en el primer año tras el evento

inicial, presentándose 2.2 recaídas año a la edad de 1 a 10 años, 1.8 recaídas en edades entre 14 y 16 años. El IAR en el quinto año de la enfermedad se redujo en ambos grupos (0.79, con rango de 0-4 en los niños que inicialmente lo presentaron a la edad entre 1 y 10 años; 0.42, rango de 0-2, en el grupo de inicio en la adolescencia); siendo mayor el IAR en el primer grupo. El efecto del tratamiento no se pudo evaluar, pero más del 80% de los niños recibieron la terapia inmunomoduladora ⁽¹²⁾.

La escala expandida de estatus de discapacidad (EDSS) es la escala de medición por sistemas funcionales que se encarga de evaluar el grado de discapacidad de un paciente con puntaje que va del 0 al 10 en el que 0 se estima sin sintomatología y 10 muerte a consecuencia de la EM ⁽¹⁴⁾.

El diagnóstico de EMP es dado por los siguientes criterios:

1. Dos eventos clínicos (sin encefalopatía) que consistan en eventos típicos de EM, separados por más de 30 días, y que afecten a más de un área del cerebro, nervios ópticos o médula espinal.
2. Un primer evento clínico que corresponda a EM en un paciente entre 12-18 años que cumpla los criterios de 2010 de McDonald con estudios de RM con diseminación en el espacio (≥ 1 lesión en T2 en dos de las cuatro áreas siguientes: periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula) y diseminación en tiempo (con imágenes que refuercen o no en T1) en los criterios de base de la RM.
3. Un acontecimiento clínico (sin encefalopatía) típico de EM y la RM demostrando al menos una nueva lesión T2 en un estudio de más de 30 días después del evento inicial.
4. Un evento que cumpla todos los criterios de encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA), seguido por un segundo evento no agudo de EMDA (> 3 meses de inicio de los síntomas) asociado con nuevas lesiones en la RM que demuestran diseminación en espacio según los criterios de McDonald de 2010.

Renoux y cols en 2007 realizan un estudio en Paris, donde utilizan los datos de 13 centros de Neurología con 394 pacientes con EMIP y 1775 con EMIA, en donde se encontró que los tiempos medios estimados para la asignación de puntuaciones en la EDSS de 4, 6 y 7 eran aproximadamente 10 años más en pacientes con EMIP que en los de EMIA ($P < 0,001$), concluyendo que los pacientes con EMIA presentan discapacidad 10 años antes que los pacientes con EMIA. ⁽¹⁷⁾.

El diagnóstico clínico de EM requiere de la presencia de dos eventos clínicos separados por al menos 1 mes: Evidencia de diseminación en tiempo (DIT) y la evidencia clínica y de estudios paraclínicos con evidencia clara de lesiones que presenten diseminación en espacio (DIS), y la exclusión de diagnósticos alternativos (18).

La RM es el método más poderoso para demostrar tanto DIT y DIS, incluso con sólo una RM basal en el primer evento. Es de señalar que la RM aporta pruebas tanto de DIS y DIT, especialmente para los jóvenes adultos con presentaciones típicas de un evento aislado (CIS) (neuritis óptica unilateral, mielitis y síndromes de tallo cerebral) (16).

En los pacientes pediátricos, se ha definido por el Grupo de Estudio Internacional de Esclerosis Múltiple Pediátrica el diagnóstico de EMIP con los siguientes criterios:

1. Dos eventos clínicos (sin encefalopatía) separados por más de 30 días, y que afectan a más de un área del cerebro, nervios ópticos, o médula espinal.
2. Un primer evento clínico consistente con esclerosis múltiple en un paciente entre 12-18 años que cumple con criterios de McDonald 2010 para DIS (≥ 1 lesión en T2 en dos de los cuatro lugares siguientes: periventricular, yuxtacortical, infratentorial, o de médula espinal), y la diseminación en tiempo DIT (clínicamente silenciosa o que no mejora en las imágenes ponderadas en T1).
3. Un evento clínico (sin encefalopatía) típico de la esclerosis múltiple y la RM demuestra al menos una nueva lesión en T2 en una exploración después de más de 30 días después del primer ataque.
4. Un evento que cumple criterios inicialmente de encefalomielitis diseminada aguda, seguido de un segundo evento de encefalomielitis diseminada no aguda (> 3 meses de inicio de los síntomas) asociado con nuevas lesiones en la RM que demuestran DIS en los criterios de McDonald 2010. (17).

Dada la variabilidad en la edad de inicio de EM, se han considerado 3 elementos clave: 1) Esclerosis múltiple de inicio en Pediatría (EMIP). 2) De inicio en el adulto (EMIA) y 3) Número de recaídas por año. A continuación se presenta un cuadro que describe dichos aspectos:

Autor	Estudio	EMIP n=	EMIA n=	Número de recaidas por año/ IAR	Comentario
Benson y cols. (2013) ³	Cohorte prospectiva observacional: identificación de pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple variante recurrente remitente.	84	258	2.8 veces más frecuente en EMIP.	Aumento de recaídas en EMIP que se mantiene durante los 6 primeros años.
Gusev y cols. (2002) ⁴	Revisión cohorte retrospectiva: Identificación de pacientes con EMIP en Vancouver y Moscú.	67	-----	3.5 recaídas por año	Un proceso inflamatorio activo, da lugar a que se presente discapacidad irreversible a una edad temprana, por lo que se debe considerar el inicio temprano del tratamiento modificador de la enfermedad en EMIP.
Boiko y cols. (2002) ⁶	Cohorte retrospectiva: Identificación de	116	-----	IAR. 0.54	

	pacientes con EMIP en la Universidad de Columbia.				
Alroughani y cols. (2015) ⁷	Cohorte prospectiva observacional: identificación de pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple de inicio en la edad pediátrica	122	-----	-----	La disparidad de género en la incidencia y prevalencia de EMIA corroboran los hallazgos de estudios anteriores llevados a cabo en otros lugares. El conocimiento ayuda a una mejor planificación para mejor manejo de los pacientes.
Gorman y cols (2009) ⁸	Estudio longitudinal: pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple en Massachusetts.	21	113	1.4 veces más frecuente en EMIP	
Renoux y cols. (2007) ⁹	Cohorte prospectiva: Determinación de	71	223	1/0 más frecuente en EMIP	Los pacientes con EMIP

	remisión en pacientes con EMIP.				tardan más en llegar a estados de discapacidad irreversible, pero lo hacen a una edad más temprana que los pacientes con EMIA.
--	---------------------------------------	--	--	--	---

TRATAMIENTOS DISPONIBLES PARA LA ENFERMEDAD

En la actualidad existen fármacos modificadores de la enfermedad basados en la modulación del sistema inmune llamados de primera línea, los cuales iniciaron su uso en 1993 en Europa y hasta 1994 en México. Sin embargo, hay pacientes en los que la enfermedad no se controla o padecen formas más agresivas de la enfermedad. Debido a esto se desarrolló Natalizumab, que corresponde a un tratamiento de segunda línea, que actúa de forma más rápida y agresiva contra la enfermedad, cuya acción consistente en inhibir selectivamente a las moléculas de adhesión, inhibiendo la migración leucocitaria al parénquima cerebral, atenuando la inflamación y previniendo la formación de lesiones que condicionan el desarrollo de la enfermedad ⁽¹⁸⁾.

La falla terapéutica se considera cuando el paciente a pesar de estar bajo tratamiento modificador de primera línea óptimo continúa presentando recaídas y progresión de la enfermedad. Corresponde a: 1. Presencia de alta carga lesional (mayor o igual a 9 lesiones en RM); 2. Aumento en el índice de progresión (EDSS/años enfermedad) con terapia modificadora de enfermedad; 3. Incremento en la tasa de recaídas anual (número de recaídas por año); 4. Persistencia de actividad inflamatoria (2 o más lesiones captantes de gadolinio después de al menos 6 meses de tratamiento continuo) ⁽¹⁷⁾.

FACTORES PRONÓSTICOS EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Existen algunos factores que han sido relacionados con la agresividad de la evolución de la enfermedad como:

Sexo: Varios estudios encuentran que el sexo masculino es un factor de mal pronóstico ya que supone un riesgo de mayor evolución a formas agresivas.

Edad de inicio de la enfermedad: Casi todos los autores concuerdan en que la edad de inicio tardía supone un factor de mal pronóstico, en cuanto a la evolución, sobre todo en las formas remitentes recurrentes de la enfermedad. La enfermedad después de los 30 años alcanza la forma progresiva 7 años antes que los que debutan más jóvenes.

Presentación clínica inicial: El inicio en forma de neuritis óptica se ha asociado a un buen pronóstico. El inicio con afección de fibras sensitivas en SNC parece conferir un menor riesgo de evolución a formas progresivas, contrastando cuando se presenta la afección cerebelosa o motora. (15).

Grado de discapacidad de la enfermedad: Clásicamente la velocidad en la adquisición de discapacidad en las primeras fases se relaciona de forma discreta con la evolución de la discapacidad a largo plazo. La aparición precoz de una discapacidad residual moderada (EDSS 3) se asoció a la aparición de una discapacidad grave (17).

Número de recaídas: Cuantos más recaídas se sufran en los primeros 2 años, peor será el pronóstico en lo que respecta a la aparición de discapacidad (15).

IV: MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrolectivo, transversal y comparativo de pacientes pediátricos y adultos derechohabientes del ISSSTE, con diagnóstico de Esclerosis Múltiple, tomados del registro de SIAH con que se cuenta el Hospital de los servicios de Neurología de Adultos y Neurología Pediátrica del CMN “20 de Noviembre” ISSSTE, se revisaron 295 expedientes de los cuales, fueron 285 adultos y 15 niños.

De los pacientes adultos se excluyeron 240 debido a que su cuadro correspondía a Evento Clínicamente Aislado, formas Primariamente Progresiva, Secundariamente Progresiva, Rápidamente Progresiva y los que durante el seguimiento cambiaron su forma de presentación es decir aquellos que inicialmente fueron Remitente Recurrente pero en el seguimiento se transformaron a otra forma. De los 15 pacientes pediátricos se excluyeron 5, 1 por corresponder a CIS, dos ADEM y 2 debido a que perdieron la derechohabiencia.

De los expedientes clínicos tanto de adultos como de niños se recabaron datos demográficos, signos y síntomas clínicos del primer evento así como hallazgos de neuroimagen que fueron tomados del sistema computarizado de imagen con que cuenta el Instituto (PACs), estudios de laboratorio (Bandas Oligoclonales, Proteína Básica de Mielina, Índice de síntesis de inmunoglobulinas IgG en SNC de los cuales se constató que cumplieran con los criterios clínicos de diagnóstico para EM de McDonald 2010 (anexo 1) con variedad remitente recurrente para pacientes adultos, mientras que para los pediátricos se tomaron en cuenta los criterios de McDonald de 2013 (Anexo 2) revisados por el Grupo de Estudio Internacional de Esclerosis Múltiple Pediátrica. También se recabaron datos clínicos y radiológicos para determinar si existía recaída de acuerdo a Benson 2013 como: nuevos síntomas neurológicos o empeoramiento de los síntomas previos que duren al menos 24 hrs. Y puedan ser atribuidos a Esclerosis Múltiple en ausencia de fiebre o enfermedad y también que se presentes después de 30 días del evento inicial.

Se detallaron el número y características clínicas de las recaídas durante un período de seguimiento de 5 años, de las recaídas se identificaron los síntomas tratando de agruparlos en síndromes tales como: motor, sensorial, coordinación, y cognitivos, la localización de las lesiones en imagen se describieron como: neuritis óptica (nervio óptico), médula espinal, tronco encefálico/cerebelo, yuxtacorticales y/o periventriculares en base a los hallazgos de segundo estudio de RM revisado en PACS.

Para el procesamiento descriptivo y analítico de la muestra se utilizó el programa STATGRAPHICS V 5.2, program R (www.r-project.org) y STATA (StataCorp. 2009. Stata Statistical Software: Release 11. College Station, TX: StataCorp LP.).



Para las variables demográficas se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión dependiendo del tipo de variable, para el análisis comparativo de los grupos en cuanto a los síntomas, edad de presentación y número de recaídas se empleó prueba exacta de Fischer. Se consideró significativo un valor de p de 0.05.

Se comparó el Índice Anual de Recaídas de cada grupo con seguimiento de 5 años, y se hizo análisis de relación entre EDSS con el Índice Anual de Recaídas, esta relación se estableció mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Se recabó información de los tratamientos utilizados en cada paciente.

V. RESULTADOS

De los 55 pacientes con EMRR estudiados, la relación entre el grupo pediátrico con respecto al de adultos fue de 1:4.5 En lo referente al género hubo 6/10 varones y 4/10 mujeres, en los pacientes pediátricos con una relación de 1.5:1, mientras que en el de adultos se encontraron 25(56%) de hombres y 20 (44%) de mujeres, con una relación de 1.2:1. En cuanto al lugar de residencia 60%(27) del grupo de adultos radicaban en el Distrito Federal, mientras que 6/10 de la población de niños tenían esta misma localización, sólo un paciente de cada grupo tuvo antecedente familiar de Esclerosis Múltiple, como se muestra en la tabla 1.

La edad de presentación del primer ataque en el grupo pediátrico apareció con una mediana de 13 años con un rango de 6 a 17 años, para el grupo de adultos la edad promedio fue de 33.7 con una desviación estándar de ± 7.83 .

En cuanto al primer síntoma de la enfermedad predominaron los síntomas motores en ambos grupos presentándose en 5/10 en niños y en el 48.9% (22 casos) de los adultos, en orden decreciente de casos en el grupo pediátrico fueron síntomas cerebelosos, neuritis óptica y sensitivos con 4, 3 y 1 caso respectivamente, para el grupo de adultos la frecuencia de presentación de síntomas de mayor a menor frecuencia fueron sensitivo, coordinación y neuritis óptica, en ninguno de los dos grupos se encontró diferencia estadísticamente significativa. Por lo que confiere a la localización de los síntomas no se encontró una topografía común a ambos grupos, en los niños de acuerdo al número de casos hubo 4 en cerebro y 3 en cerebelo y neuritis óptica respectivamente; mientras que en los adultos más de 2/3 (66.7%) se localizó en cerebro, seguido de cerebelo con 17.7%, neuritis óptica 15.6% y finalmente médula espinal en 2% .

En lo que se refiere al primer síntoma de las recaídas, al igual que en los síntomas de primer ataque, hubo un predominio motor en ambos grupos, presentándose en 4/10 en niños y en el 50%(23 casos) de los adultos, en orden decreciente de casos en el grupo pediátrico fueron síntomas sensitivos, cerebelosos y neuritis óptica con 3, 2 y 1 caso respectivamente, para el grupo de adultos, la frecuencia de presentación de síntomas de mayor a menor frecuencia fueron sensitivo, neuritis óptica y coordinación. En ninguno de los grupos se encontró diferencia estadísticamente significativa. Por lo que confiere a la localización de los síntomas la topografía coincidió en ambos grupos, ya que la presentación en cerebro fue la predominante en ambos, siendo para el grupo pediátrico en 7/10 y en adultos 78% (36 casos).

En cuanto al IAR coincide con lo reportado en la literatura, respecto a que éste es más elevado durante el primer año, para ambos grupos en el pediátrico de 0.62 y para el de adulto de 0.57; el año que resultó con menor índice de recaídas para el grupo pediátrico fue el quinto año con un IAR de 0.11 y para los adultos fue el cuarto año con un IAR de 0.07, lo cual se puede observar en la figura número 1.

El grado de discapacidad, se describió con la escala EDSS que se aplicó al quinto año de seguimiento, resultando más elevado para los pacientes adultos, para lo cual se elaboró una gráfica en donde se expresara la cantidad de pacientes que presentaron discapacidad, sin embargo no se encontró que fuera estadísticamente importante el número de pacientes con discapacidad en EMIP ya que sólo se encontró a uno con un EDSS de 6 y el resto de 0, mientras que para los pacientes con EMIA solo el 20% tuvieron un EDSS de 0, un 20% con 1 y 6.6% con 5.5, lo que hace evidente que durante los primeros 5 años no se encuentra una elevada discapacidad ni para pacientes pediátricos, como para los adultos, sin embargo si tiende a ser mayor en los adultos.

El tratamiento que se empleó en mayor proporción tanto en niños como adultos fue el Interferon β 1 con 9/10 y 64% (29) respectivamente. Los tratamientos que se utilizaron cuando se registró falla terapéutica en EMIP/EMIA fueron: Natalizumab: con 3/10 y 20% , Acetato de Glatiramer: 3/10 y 27%, Azatioprina: 1/0 y 0% y Fingolimod: 0/10 y 13%; resaltando que ningún paciente pediátrico utilizó Fingolimod y ningún adulto Azatioprina.

Tabla 1 Características demográficas de 55 pacientes niños y adultos con Esclerosis Múltiple

	EMIP (n=10)	EMIA (n=45)	Valor p
Edad al diagnóstico niños (años, mediana, rango)	13 (6 – 17)	33.7±7.83, 19 – 48	
Número total de recaídas en los primeros 5 años(media±SD)	3±3.02	2±1.23	P=0.12
Género hombres/ mujeres	6/4	25/20	
Lugar de Origen			
Distrito Federal	6/10	27(60%)	
Guadalajara	0	5	
Querétaro	0	4(8.8%)	
Mérida	0	2 (4.4%)	
Estado de México	2/10	4 (8.8%)	
Otros	2/10	2 (4.4%)	
Extranjero	0	1 (2.2%)	
Porcentaje de pacientes con Antecedentes familiares	1/10	1(2%)	

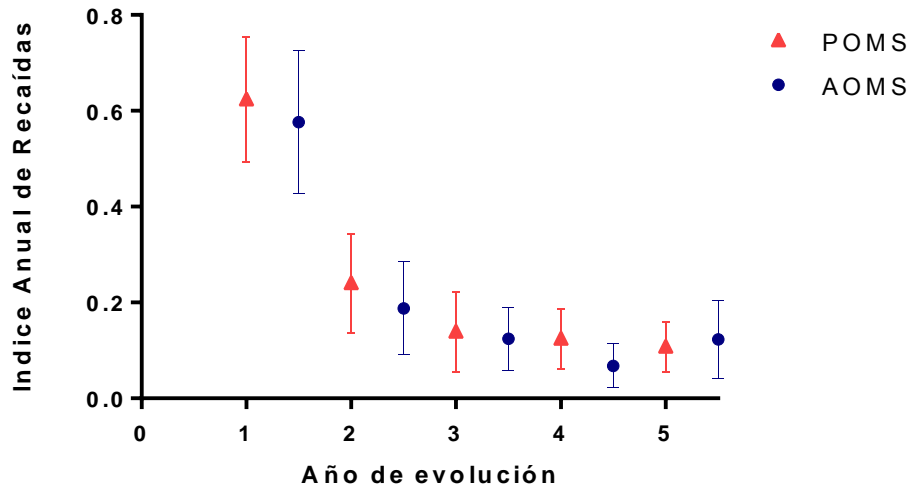
Tabla 2. Características clínicas y edad de niños y adultos con primer ataque de EM

	EMIP, % (N)	Edad	EMIA, % (N)	Edad
Primer síntoma				
Visual	3(30)	11.3±1.5	7(15.6)	32.4±5.5
Motor	5(50)	12.3±2.2	22(48.9)	31.9±8.4
Sensorial	1(10)	14	9(20)	38.2±5.4
Coordinación	4(40)	11±5.5	8(17.7)	35±9.1
Primera localización				
Neuritis óptica	3 (30)	11.3±1.5	7 (15.6)	32.4±5.5
Médula espinal	0		1 (2)	33
Cerebelo	4(40)	11±5.5	8 (17.7)	35±9.1
Cerebro	6(60)	11.9±1.8	30 (66.7)	33.7±8.15

Tabla 3. Síntomas, localización y edad de presentación de la primera recaída

	EMIP, % (Número)	Edad presentación (media, rango)	EMIA, % (Número)	Edad presentación (media, rango)
Primer síntoma		13.8±4.34, 6 – 17		
Visual	1	12	6	33.1±5.6, 26 – 41
Motor	4	16.2±4.5, 13 - 23	23	36.2±8.4, 20 – 47
Sensorial	3	11.5, 6 – 17	13	39.3±5.7, 31 – 47
Coordinación	2	12±0.6, 11 – 13	4	36±9.4, 20 – 50
Primera localización				
Neuritis óptica	1	12	6	33.1±5.6, 26 – 41
Médula espinal	0	16.2±4.5, 13 - 23	2	34.2±4.2, 33 – 35
Cerebelo	2	11.5, 6 – 17	4	36±9.4, 20 – 50
Cerebro	7	12±0.6, 11 – 13	36	37.6±5.2, 20 – 47

Índice anual de recaídas en POMS y AOMS



Año	1	2	3	4	5
Esclerosis Múltiple Pediátrico	0.62	0.24	0.14	0.12	0.11
Esclerosis Múltiple en el Adulto	0.57	0.19	0.12	0.07	0.12

Figura 1. Índice anual de recaídas en EMIP y EMIA durante 5 años desde el inicio de la enfermedad. Triángulo (línea roja): Índice anual de recaídas estimada para pacientes con esclerosis múltiple de inicio pediátrico. Círculo (línea azul): Índice anual de recaídas para pacientes con esclerosis múltiple de inicio en el adulto.

Tabla 4. EDSS Score durante el último año de evaluación en pacientes EMIP y EMIA			
	EMIP[media, rango (N)]	EMIA[media, rango (N)]	Valor de p
Año 1	0.65, 0 – 6 (10)	2.05, 0 – 6 (45)	0.0013

Figura 3. Escala de EDSS en 45 pacientes adultos a 5 años del primer evento de EMRR

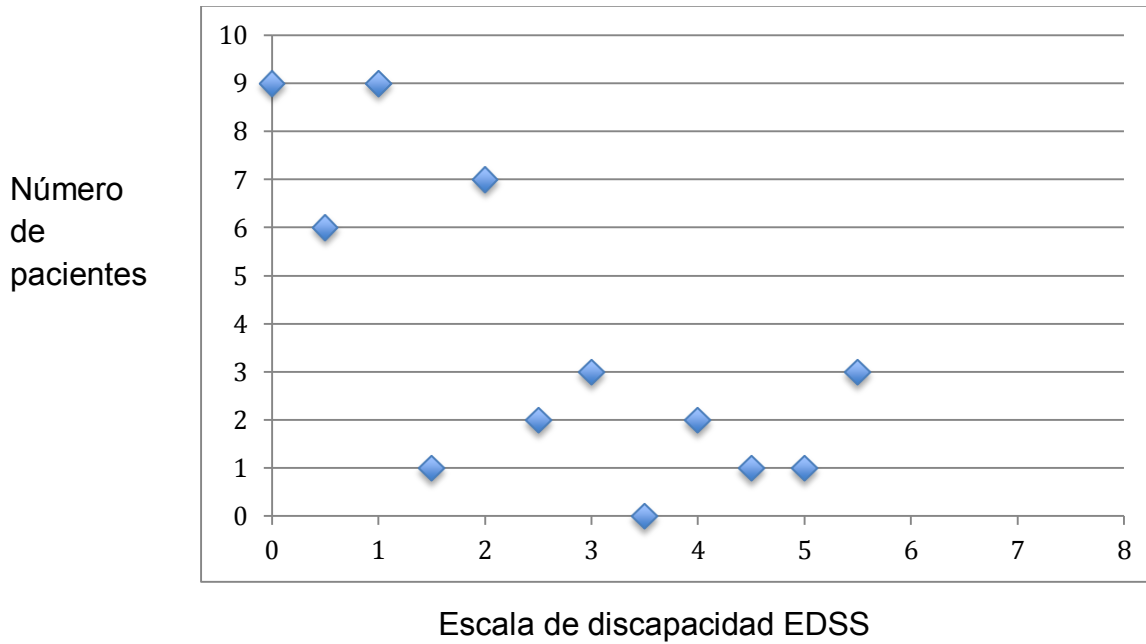


Tabla 5. Tratamiento inicial en 55 pacientes con EMRR

Tratamiento	POMS (n)	AOMS (%)
Interferón β 1a (IFN β)	9/10	29 (64)
Natalizumab	3/10	9 (20)
Acetato de Glatirámer (AG)	3/10	12 (27)
Azatioprina	1/10	0
Fingolimod	0	6 (13)

VI DISCUSIÓN

El presente estudio constituye la experiencia en los Servicios de Neurología y Neurología Pediátrica de un centro alta especialidad que es de referencia y que cubre al 0.01% de la población mexicana, siendo que el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” Hospital de Alta Especialidad de referencia Nacional, en relación al Índice Anual de Recaídas presentados en los pacientes con EMRR.

En nuestra serie la frecuencia de presentación de la EM en pacientes pediátricos representó el 18% con respecto a los adultos con 10 niños y 45 adultos, siendo que la frecuencia encontrada en nuestro estudio es mayor a la reportada por Duquette et al., 1987; . Boiko et al., 2002, Ghezzi et al., 1997; Sindern et al., 1992; Chitnis et al., 2009; . Simone et al., 2002, ya que ellos comentan una frecuencia de entre el 3 y el 5%,^{21,22,23,26}. lo cual se puede explicar debido a la introducción de nuevos criterios diagnósticos de la enfermedad en la edad pediátrica.

La relación hombre mujer para nuestra casuística fue de 1.4:1 en niños mientras que en adultos 1.2:1, lo cual no concuerda con lo reportado en la literatura, ya que se comenta que durante la infancia la prevalencia es en hombres y que durante la adolescencia se hace una inversión de prevalencia en género por la presencia de factores hormonales, lo cual no corresponde a nuestros resultados, que se puede explicar porque se trata de población seleccionada²³.

En cuanto al lugar de residencia, nuestro estudio concluye que la mayor proporción de los pacientes es originario de el Distrito Federal, sin haber diferencia con lo descrito en la literatura ³¹, la cual menciona que la raza negra es más susceptible a enfermedades desmielinizantes que la raza blanca y por lo tanto no siendo relevante este dato, debido a que la mayor parte de la población en México no es de esta raza.

En lo referente al tipo de síntoma inicial y a los síntomas de recaídas, presentado tanto en pacientes con EMIP y EMIA fueron los de tipo motor, para ambos rubros, seguidos de los cerebelosos, para los de síntoma inicial y los sensitivos en las recaídas, lo cual difiere en la literatura, ya que Banwell B. Y coll 2007, encontraron que en niños es frecuente que los síntomas iniciales sean cerebelosos hasta en un 53% y en otras series se habla de una mayor frecuencia de encefalopatía o síntomas multifocales y siendo también frecuente la presencia del antecedente de Neuritis Óptica, la cual únicamente se presentó en el 30% de los pacientes con EMIP como localización inicial. ³¹

En cuanto a los resultados obtenidos respecto al IAR, éste se encontró más elevado durante el primer año para ambos grupos, siendo en el pediátrico de 0.62 y para el de adulto de 0.57; lo cual concuerda con lo que refiere la literatura respecto al IAR, el cual se define como el número de recaídas en un año entre el total de recaídas, lo

referido por Simone en 2002, Gorman et al , 2009;Trojano et al, 2004, en 2 de 3 estudios que indican que existe una mayor tasa de recaída entre los pacientes con EMIP en comparación con los EMIA en las etapas más tempranas de la enfermedad 25, 26, 30. El Índice Anual de Recaídas se encuentra reportado en estudios retrospectivos con rangos de periodos de observación a largo de 10 años de 0.38 a 1.

La diferencia en el IAR encontrado entre niños y adultos parece que es mayor en la etapa pediátrica durante el primer año de seguimiento, cae de manera importante en el segundo año y tiende a mantenerse con IAR bajos tanto para niños como adultos durante los siguientes tres a cinco años.

De acuerdo a la edad de diagnóstico y el inicio de las recaídas, se encontró que para los pacientes con EMIP, el primero se encontró entre los 12.5 ± 2.95 y para el segundo en 13.8 ± 4.34 ; a comparación de los pacientes con EMIA que fue de 34.2 ± 8.04 y 34.6 ± 7.9 respectivamente, lo cual refleja que en los pacientes pediátricos, el inicio de las recaídas se presenta más tardíamente que en los pacientes adultos, en este caso se encontró una diferencia aproximada de un año; lo cual está descrito que corresponde a un tiempo variable así como también otro hallazgo importante en nuestro estudio, es el tiempo que transcurre entre el síntoma inicial y las recaídas el cual es variable 25. Los niños más pequeños tienden a tener un intervalo más largo desde el primer síntoma a la recaída (mediana de 6 años) , en contraste con la mayoría de los pacientes adolescentes con EM que cursan con recaídas después de los primeros 12 meses del primer síntoma.

En lo referente a los hallazgos de la puntuación de EDSS en niños prácticamente 9/10 se mantuvieron en 0 como lo describen Banwell B. Y colls en 2007 en un estudio prospectivo de 54 niños con 8 años o más de evolución EM, en donde 36 tenía una EDSS de menos de 4, al inicio y fue al cabo de 18.2 años de seguimiento que llegaron a una puntuación de 6. Se determinó mediante correlación de Spearman el IAR y el grado de discapacidad con EDSS durante el primer año, obteniendo un valor de $p=0.013$, lo cual refleja que probablemente el diagnóstico y el tratamiento fueron realizados tempranamente.

Es interesante notar que en la literatura se encuentran reportados estudios de seguimiento a largo plazo entre 10 a 20 años, en donde los pacientes con EMIP tardan más tiempo para poder llegar a puntuaciones altas en la escala EDSS, en comparación con pacientes adultos, los cuales lo hacen a etapas más tempranas, aunque tengan un menor número de recaídas en comparación con los EMIP (Boiko et al., 2002, Simone et al., 2002; . Renoux et al., 2007);. Es importante destacar que la EDSS es una medida sensible para la discapacidad física. No hemos estudiado el impacto de las recaídas en la discapacidad cognitiva , que se ha demostrado que es prominente en EMIP (Amato et al., 2008, 2010; MacAllister et al., 2007) 25, 26, 27.

En lo que se refiere al tratamiento, más del 60% de los pacientes iniciaron con un tratamiento inmunomodulador, el cual tiene un nivel de evidencia I para el uso en la reducción en frecuencia de recaídas en adultos; sin embargo aún no existen estudios formales de ensayos clínicos en niños, aunque en nuestro estudio el primer fármaco usado fue interferón β 1a se realizaron cambios que en algunos casos fueron documentados debidos a falla en la respuesta, falta de abastecimiento y efectos secundarios, lo cual coincide con lo reportado en la literatura sobre los perfiles de seguridad, tolerabilidad y eficacia de las terapias inmunomoduladoras tanto en niños como en adultos.²⁸

Dado que el presente estudio es una cohorte retrospectiva en la cual cada paciente fue su propio control, dentro de las desventajas que se pueden mencionar es la limitación en cuanto a los datos que se pueden obtener mediante la revisión de los expedientes clínicos y a la falta de control de ciertas variables, además que lo ideal sería comparar los índices de EDSS de ambos grupos de pacientes por año, así como realizar un seguimiento más amplio en cuanto a tiempo de evolución.

En el futuro sería importante considerar realizar un ensayo clínico controlado en los pacientes pediátricos y adultos con EMRR y considerar además la respuesta clínica ante la terapéutica inicial, así como la medición de la discapacidad con escala EDSS anual en conjunto con la evaluación cognitiva y compararlo con el IAR, ya que la aparición de la EM en la infancia se produce durante etapas tempranas, por lo que se podrían restringir la asistencia a la escuela. Los déficits en la cognición general, la integración visuoespacial y la memoria se han documentado en al menos el 30% de los niños con EM. La gravedad del deterioro cognitivo también aumenta con la duración de la enfermedad y es de mayor gravedad en los pacientes que inician a edades tempranas. Aún se requieren estudios para documentar con más detalle la morbilidad de la EM en el funcionamiento cognitivo y para comprender mejor las consecuencias de la alteración del procesamiento cognitivo con repercusión en el éxito académico y profesional futuros de los pacientes.



VII CONCLUSIONES

El IAR es mayor en los pacientes pediátricos con EMRR que en los adultos en el primer año de seguimiento de la enfermedad aunque con una diferencia marginal.

Cerca del 75% de los pacientes adultos presentan una escala de discapacidad 1, es decir sin incapacidad, mientras que en los pacientes pediátricos 9/10 están en escala 0 en un seguimiento a 5 años.

VIII BIBLIOGRAFÍA

1. Corona T. et al. Multiple sclerosis in Mexico. Epidemiology and clinical findings at the National Institute of Neurology and Neurosurgery. Mexico City. Neurología 1996 (11); 170-3.
2. Pohl D. et al. Pediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: results of a nationwide survey; Eur J Pediatr 2007; 166:405–412.
3. Amer M. Awaed, Olaf Stuve. “Inmunopatogénesis de la Esclerosis Múltiple: Nuevas perspectivas e implicaciones terapéuticas”. Continuum Lifelong Learning Neurol, 2010.
4. Confavreux C., et al. Relapses and Progression of Disability in Multiple Sclerosis. N England J. Med. 2000; 343: 1430-1438.
5. Orton SM, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. Lancet Neurol. 2006; 5: 932-936.
6. De la Maza M, et al. Revisión de la epidemiología de la esclerosis múltiple en México. Rev de Neurología. 2000; 31: 494-495.
7. García-Pedroza F. Neuropedimología de la esclerosis múltiple. En Núñez Orozco L. El manejo integral de la esclerosis múltiple. 1ª. Ed. México: Editorial Prado; 2003, p 7-18.
8. Porrás-Betancourt M, et al. Esclerosis múltiple. Rev Mex Neuroci. 2007; 8 (1): 57-66.
9. Alter M. Olivares L. “Multiple sclerosis in Mexico. An epidemiologic study”. Arch Neurol 23 (1970).
10. González O, Sotelo J. “Is the frequency of the multiple sclerosis increasing in Mexico”, J Neurol Neurosurg Psychiatry 59 (1995): 528-530.
11. Rivera Olmos V, et al. Esclerosis múltiple en México, un estudio multicéntrico. Revista de Neurología. 2003; 36 (11): 1019-1022.
12. Dymment DA, et al. “Genetics of multiple sclerosis”. Hum Mol Genet 1997; 1693-1698.
13. Graneri E. et al, Selected Review common childhood and adolescent infections and multiple sclerosis. Neurology 1999; 49.
14. Sadovnick AD. et al. Genetic epidemiology of multiple sclerosis: A survey. Ann Neurol 1994; 34.
15. Vollmer T., The natural history of relapses in multiple sclerosis, Journal of the Neurological Sciences 2007.

16. Cervera-Deval J. et al. Social handicaps of multiple sclerosis and their relation to neurological alterations. *Arch Phys Med Rehabil* 75 (1994)
17. León B. et al. A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life. *Disabil Rehabil* 25 (2003).
18. Benkert T. et al. Natalizumab exerts direct signaling capacity and supports a proinflammatory Phenotype in some patients with multiple sclerosis. *Journal.pone*, 2012.
19. García Merino JA, Blasco Quitez MR, Ortiz Benítez P, Puerta C Terapia combinada en la esclerosis múltiple; *Rev Neurol* 2013.
20. Duquette P, Murray TJ, Pleines J, Ebers GC, Sadovnick D, Weldon P, et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients. *Journal of pediatrics* 1987;111:359–63.
21. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* 2002;59:1006–10.
22. Ghezzi A. Clinical characteristics of multiple sclerosis with early onset. *Neurological Sciences* 2004;25(Suppl 4):S336–9.
23. Chitnis T, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Bar-Or A, Ghezzi A, et al. International Pediatric MS Study Group Clinical Trials Summit: Meeting report. *Neurology* 2013; 80: 1161–8.
24. Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B. Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Multiple Sclerosis* 2009;15:627–31.
25. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Liguori M, Lepore V, Pellegrini F, et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology* 2002;59:1922–8.
26. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Archives and Neurology* 2009;66:54–9.
27. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *The New England Journal of Medicine* 2007;356:2603–13.
28. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Zipoli V, Portaccio E, et al. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology* 2008;70:1891–7.
29. MacAllister WS, Christodoulou C, Milazzo M, Krupp LB. Longitudinal neuropsychological assessment in pediatric multiple sclerosis. *Dev Neuropsychol* 2007;32:625–44.
30. Trojano M, Paolicelli D, Bellacosa A, Fuiani A, Cataldi S, Di Monte E. Atypical forms of multiple sclerosis or different phases of a same disease? *Neurological Sciences* 2004;25(Suppl 4):S323–5.
31. Banwell, et al. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions □, *Lancet Neurol* 2007; 6: 887–902.

IX ANEXOS

ANEXO 1

Criterios de McDonald 2010 para el diagnóstico de EM.

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM
>= 2 o más ataques, evidencia clínica objetiva de >= 2 lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque previo	Ninguno
>=2 o más ataques, evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en el espacio, demostrada por: >=1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (Periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en médula espinal) o esperar por un nuevo ataque clínico que implique un sitio diferente en SNC.
1 ataque, evidencia clínica objetiva de >=2 lesiones	Diseminación en el tiempo, demostrada por: Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 o captante con gadolinio en el seguimiento con RM, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar por un segundo ataque clínico.
1 ataque, evidencia clínica objetiva de 1 lesión (síndrome clínico aislado)	Diseminación en tiempo y espacio demostrada por: Espacio: >=1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (yuxtacortical, infratentorial o en médula espinal) o esperar por un nuevo ataque clínico que implique un sitio diferente en SNC. Tiempo: Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 o

	captante con gadolinio en el seguimiento con RM, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar por un segundo ataque clínico.
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM (EMPP)	1 año de progresión de la enfermedad (retro o prospectivamente mas 2 de 3 de los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none">1. Evidencia de diseminación en e espacio en el cerebro basado en ≥ 1 lesión en T2 en regiones características de EM (periventricular, yuxtacortical o infratentorial)2. Evidencia de diseminación en espacio en la médula espinal basado en ≥ 2 lesiones en T2 a nivel espinal.3. Líquido cefalorraquídeo positivo (bandas oligoclonales o índice de IgG elevado).

Fuente: Polman CH et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Annals of Neurology.2011.

ANEXO 2. Criterios diagnósticos de Esclerosis Múltiple en Pediatría

1. Dos eventos clínicos (sin encefalopatía) separados por más de 30 días, y que afectan a más de un área del cerebro, nervios ópticos, o médula espinal.
2. Un primer evento clínico consistente con esclerosis múltiple en un paciente entre 12-18 años que cumple con criterios de McDonald 2010 para DIS (≥ 1 lesión en T2 en dos de los cuatro lugares siguientes: periventricular, yuxtacortical, infratentorial, o de médula espinal), y la diseminación en tiempo DIT (clínicamente silenciosa o que no mejora en las imágenes ponderadas en T1).
3. Un evento clínico (sin encefalopatía) típico de la esclerosis múltiple y la RM demuestra al menos una nueva lesión en T2 en una exploración después de más de 30 días después del primer ataque.
4. Un evento que cumple criterios inicialmente de encefalomiелitis diseminada aguda, seguido de un segundo evento de encefalomiелitis diseminada no aguda (> 3 meses de inicio de los síntomas) asociado con nuevas lesiones en la RM que demuestran DIS en los criterios de McDonald 2010.

Fuente: Grupo de Estudio Internacional de Esclerosis Múltiple Pediátrica 2013.

ANEXO 3

Escala EDSS (Expanded Disability Status Scale, Escala ampliada del estado de discapacidad) para la evaluación clínica de esclerosis múltiple.

PUNTUACIÓN	TIPO DE DISCAPACIDAD	AMBULACIÓN
10.0	Muerte por esclerosis múltiple	Nula
9.0-9.5	Dependencia completa	Confinado a silla de ruedas o cama
8.0-8.5	Cama-silla. Aseo personal con ayuda	Confinado a silla de ruedas o cama
7.0-7.5	Confinado a silla de ruedas	Camina con ayuda < 5 metros
6.0-6.5	Necesita ayuda para caminar	Camina con ayuda 50 metros o más
5.0-5.5	Limitación para la deambulaci3n u otras tareas	Camina sin ayuda 100 metros o m3s
4.0-4.5	Incapacidad moderada	Camina sin ayuda 300-500 m o m3s
3.0-3.5	Incapacidad leve moderada	Totalmente ambulatorio
2.0-2.5	Incapacidad m3nima	Totalmente ambulatorio
1.0-1.5	Sin incapacidad	Totalmente ambulatorio
0	Exploraci3n normal	Totalmente ambulatorio

Fuente: Izquierdo G., Evaluaci3n cl3nica de la esclerosis m3ltiple: cuantificaci3n mediante la utilizaci3n de escalas. Rev Neurol 2003; 145-52.



ANEXO 4. Hoja de recolección de datos.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

.....
NOMBRE: _____

- 1.- () EDAD ACTUAL EN AÑOS
- 2.- () EDAD DE INICIO EN AÑOS
- 3.- () SEXO
- 4.- LUGAR DE ORIGEN:
- 5.- ANTECEDENTES FAMILIARES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE: SI (); NO (); SE DESCONOCE ().
- 6.- ÍNDICE DE MASA CORPORAL: BAJO (); NORMAL (); SOBREPESO (); OBESIDAD ().
- 7.- IMÁGENES DE IRM CON LESIONES: SI (); NO (); SE DESCONOCE ().
- 8.- SINTOMATOLOGÍA INICIAL: VISUAL (); MOTOR (); SENSITIVO (); COORDINACIÓN (); MÚLTIPLE ().
- 9.- () FRECUENCIA DE RECAÍDAS DURANTE EL PRIMER AÑO.
- 10.- () FRECUENCIA DE RECAÍDAS DURANTE LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS.
11. () TRATAMIENTO INICIAL: () INTERFERON BETA; () ESTEROIDE (); NATALIZUMAB (); AZATIOPRINA (); FINGOLIMOD ().
12. () TRATAMIENTO ACTUAL: () INTERFERON BETA; () ESTEROIDE (); NATALIZUMAB (); AZATIOPRINA (); FINGOLIMOD ().