



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL
HOSPITAL "20 DE NOVIEMBRE"

"EVALUACIÓN DE FUNCIONES NEUROPSICOLÓGICAS CON ESCALA WISC-IV EN UNA COHORTE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE."

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:
DR. LIMBER LEY BARRIOS

ASESORES:
DR. JOSÉ ANTONIO VENTA SOBERO
DRA. SILVIA GARCÍA

CIUDAD DE MÉXICO, FEBERO DE 2023

REGISTRO: 337.2022





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).




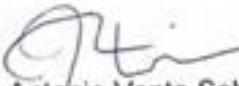
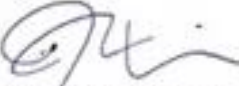

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



GOBIERNO DE
MÉXICO



NUEVO
ISSSTE
SISTEMA DE INSTITUCIONES
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

Título de protocolo "Evaluación de funciones neuropsicológicas con escala WISC-IV en una cohorte histórica de pacientes con Esclerosis Múltiple."	No de Folio: 337.2022
 Dra. Denisse Añorve Bailón Subdirectora de Enseñanza e investigación	
 Dr. Paul Mondragón Terán Coordinador de Investigación	
 Dr. José Luis Aceves Chimal Encargado de la Coordinación de Enseñanza	
 Dr. José Antonio Venta Sobero Encargado de la Jefatura de Neurología Pediátrica	
 Dr. José Antonio Venta Sobero Profesor Titular del Curso de Neurología Pediátrica	
 Dra. Silvia García Asesor de Tesis	



Félix Cuevas 540, Col del Valle Sur, Benito Juárez, 03229
Ciudad de México, CDMX
Tel: 55 5200 5003 Extensiones 14600 -14614
3027 divposgrado@issste.gob.mx
www.gob.mx/issste.gob.mx



2023
Francisco
VILLA

AGRADECIMIENTOS

A mis pacientes que todo se lo debo a ellos, grandes almas en cuerpos pequeños que me enseñaron a nunca rendirme, verlos recuperarse es lo más gratificante que pueda existir, lo que reafirma mi amor y pasión por la neurología pediátrica. Es un sueño hecho realidad.

A mis padres, Limber Ley de la Cruz y Sara Barrios Figueroa, que con su amor y educación me han enseñado todo lo que sé, nunca me han dejado solo. Gracias por creer siempre en mí, ustedes son lo más valioso que la vida me dio. Que su amor nunca se aleje de mí.

A mis hermanas, que a pesar de la distancia, me han demostrado su amor y comprensión cada día.

A Ixchel Ruiz Martínez, mi futura esposa, quien con su lealtad y amor me ha acompañado en la vida como residente, ahora quiero tomar de su mano por el resto de mi vida, formar una hermosa familia y construir un patrimonio; tu amor siempre ha sido mi más grande regalo.

A mi amiga Karen Marmol Realpe, su amistad fue pieza fundamental para terminar mi residencia.

A mis profesores, ahora colegas, Dra. Elsa Solórzano, Dr. José Antonio Venta Sobero, Dra. Lluvia León y la Dra. Verónica Rodríguez, quienes con su paciencia y dedicación, han forjado a un sub especialista, siempre estaré agradecidos con ellos.

INDICE

1. MARCO TEORICO.....	7
a. INTRODUCCION.....	7
b. HISTORIA NATURAL.....	8
c. CARACTERISTICAS CLINICAS	9
d. PREVALENCIA E INCIDENCIA.....	9
e. FACTORES DE RIESGO.....	9
f. HISTORIA NATURAL.....	10
g. RIESGO DE CONVERSION.....	11
h. PATOLOGIA E INMUNOLOGIA.....	11
i. BIOLOGIA DE LAS CÉLIULAS GLIALES	15
j. BIOLOGIA DEL AXÓN	15
k. EVOLUCION DE LA PLACA DE ESCLEROSIS MULTIPLE.....	16
l. CELULAS T	16
m. CELULAS B	17
n. OTRAS CELULAS INMUNES	17
o. PATOGENIA DE LAS LESIONES DE ESCLEROSIS MULTIPLE...	19
p. NEUROPATOLOGIA	19
q. DISFUNCION AXONAL Y CANALOPATÍA	19
r. RECEPTORES DE AMINOACIDOS EXCITATORIOS U NEURODEGENERACION.....	20
s. CRITERIOS DIAGNOSTICOS.....	21
t. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	24
u. HALLAZGOS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA	25
v. PRONOSTICO.....	25
w. TRATAMIENTO	27
x. DETERIORO COGNITIVO EN LA ESCLEROSIS MULTIPLE.....	29
y. PRUEBAS DE INTELIGENCIA.....	33
2. ANTECEDENTES.....	37
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	38
4. JUSTIFICACION.....	38
5. HIPÓTESIS.....	39
6. OBJETIVOS	39
7. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.....	40
a. POBLACION DE ESTUDIO	
b. UNIVERSO DE TRABAJ	
c. TIEMPO DE EJECUCION	
8. ESQUEMA DE SELECCIÓN	40
a. DEFINICION DE GRUPO DE CONTROL	
b. DEFINICION DE GRUPO A INTERVENIR	
c. CRITERIOS DE INCLUSION	
d. CRITERIOS DE EXCLUSION	
e. CRITERIOS DE ELIMINACION	

9. TIPO DE MUESTREO	41
a. MUESTREO PROBABILISTICO	
b. MUESTREO NO PROBABILISTICO	
c. METODOLOGIA PARA EL CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA	
d. DESCRIPCION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	
e. TECNICAS Y PROCESIMIENTOS A EMPLEAR	
f. PROCESAMIENTO Y ANALISIS ESTADÍSTICO	
10.ASPECTOS ETICOS	42
a. CONSENTIMIENTO INFORMADO	
b. CONFLICTO DE INTERESES	
c. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD	
11.RECURSOS	42
a. RECURSOS HUMANOS	
b. RECURSOS MATERIALES	
c. RECURSOS FINANCIEROS	
12.RESULTADOS ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES.....	43
13.APORTACIONES Y BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO...	43
14.PERSPECTIVAS.....	43
15.DIFUSION.....	43
16.RESULTADOS.....	44
17.DISCUSION.....	55
18.CONCLUSION	57
19.ANEXOS	59
20.BIBLIOGRAFIA.....	64

ABREVIATURAS

Ausencia de evidencia de actividad de la enfermedad (AEDN)
Deterioro Cognitivo (DT)
Diseminación en tiempo (DIT)
Diseminación en espacio (DIS)
Esclerosis Múltiple (EM)
Esclerosis Múltiple de inicio pediátrico (EMP)
Encefalomiелitis Diseminada Aguda (ADEM)
Enfermedad Remitente Recurrente (RR)
Escala de estado de discapacidad ampliada (EDSS)
Evento desmielinizante inicial (EDI)
Líquido cefalorraquídeo (LCR)
Luz solar (UVB)
Neuritis Óptica (NO)
Neuromielitis Óptica (NMO)
Síndrome Clínicamente aislado (SCA)
Sistema Nervioso Central (SNC)
Tratamiento Modificadores de la enfermedad (TME)
Virus de Epstein Barr (VEB)
Virus de Varicela Zoster (VVZ)

1. MARCO TEÓRICO

a. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM), una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC), se diagnostica con mayor frecuencia en adultos (jóvenes), pero también puede afectar a los niños. La EM pediátrica, también conocida como EM de inicio pediátrico (EMP), EM de inicio temprano o EM juvenil, se define generalmente como la EM con un inicio antes de los 16 años (a veces antes de los 18 años). Entre el 3 y el 10% de los pacientes con EM se presentan antes de los 16 años y <1% antes de los 10 años. La EM pediátrica tie

FACTORES DE RIESGO

Se desconoce la causa de la EM, sin embargo, existe un papel del virus de Epstein-Barr (VEB), la luz solar (UVB), tabaquismo y la vitamina D en la patogénesis de la enfermedad, combinado con los antecedentes genéticos de un individuo, desempeñan un papel importante en la vía causal que da a lugar al desarrollo de EM². La infección sintomática por VEB duplica las posibilidades de contraer EM. El mimetismo molecular es históricamente una teoría popular, se ha pensado que la transformación de las células B inducidas por VEB desempeña un papel importante en el desarrollo de la enfermedad. La prevalencia de la EM aumenta con la latitud, el gradiente latitudinal en está fuertemente relacionado con la exposición a rayos UVB que estimula la producción cutánea de vitamina D. Niveles bajos, menor ingesta, menor actividad al aire libre y mayor susceptibilidad a la EM asociados a polimorfismos genéticos que causan niveles bajos de VD han implicado en la vía causal de la EM. Esta patología es más común en las mujeres, pero no siempre ha sido así. En las series de casos de principios del siglo XX, la proporción de sexos era casi igual. Desde entonces, la proporción de sexos ha aumentado constantemente y ahora se acerca a 3: 1 (F: M) en la mayoría de los países desarrollados².

El tabaquismo, que aumenta el riesgo de EM en aproximadamente un 50%, puede explicar hasta un 40% del aumento de la incidencia de EM en las mujeres². Es probable que la modificación del riesgo de EM ocurra a lo largo de la vida, comenzando en el útero. El efecto del mes de nacimiento y el aumento de la concordancia en gemelos dicigóticos en comparación con hermanos indican que el entorno intrauterino es importante para establecer el riesgo de EM; no está claro si esto se debe a exposiciones ambientales comunes, o mecanismos epigenéticos, o ambos. Existe una influencia genética sobre la susceptibilidad a la EM; aproximadamente uno de cada ocho pacientes tiene antecedentes familiares de EM². El principal riesgo genético asociado con la EM reside en HLA-DRB1 * 15 y / u otros loci en fuerte desequilibrio de ligamiento con este alelo. Los heterocigotos para HLA-DRB1 * 15: 01 tienen una razón de probabilidades de MS > 3 y homocigotos > 6, pero el mecanismo sigue siendo desconocido. Se plantea la hipótesis de que el papel de HLA-DRB1 * 15: 01 es a través de la presentación de antígenos; sin embargo, esto no explica los efectos protectores de los alelos de clase 1 (p. ej., HLA-A * 02: 01)². Los estudios de asociación de todo el genoma han identificado más de 150 polimorfismos de un solo nucleótido asociados con la susceptibilidad a la EM. La razón de posibilidades asociada con la mayoría de estos

es pequeña, alrededor de 1,1 - 1.2. Muchos de estos polimorfismos de un solo nucleótido se encuentran cerca de genes asociados con la función inmune, típicamente en regiones reguladoras en lugar de codificantes. Las variantes funcionales identificadas incluyen las de IL7R, IL2RA, TNFR, BAFF y CYP2R1. Los estudios de aleatorización mendeliana han proporcionado pruebas del papel de la vitamina D y la obesidad como factores de riesgo independientes que causan enfermedades².

b. HISTORIA NATURAL

Los estudios de alta calidad sobre la historia natural de la EM pediátrica son escasos debido a cuestiones metodológicas. En un estudio comparativo en el que se analizaron los datos recogidos en dos cohortes pediátricas diferentes, se evaluaron las características clínicas y la progresión de la EM de inicio pediátrico (< 16 años) a lo largo del tiempo. En la cohorte de Moscú, se observaron prospectivamente 67 casos de EM recién diagnosticada durante 2 - 13 años, mientras que la cohorte de Vancouver estaba formada por 116 casos de EM que se observaron retrospectivamente durante 1 - 47 años [1, 9]. Las cohortes pediátricas se compararon con una cohorte histórica de adultos para evaluar el riesgo de progresión de la discapacidad mediante las puntuaciones de la escala de estado de discapacidad ampliada (EDSS). Hubo una serie de diferencias significativas entre la EM pediátrica y la de adultos. Los riesgos del 50% de alcanzar la EDSS 3 y 6 eran de 23 y 28 años después del inicio de la EM, en comparación con los 10 y 18 años del grupo de comparación¹. En un estudio longitudinal prospectivo basado en la población se evaluó el riesgo de progresión de la enfermedad en la EMP. El intervalo hasta la segunda recaída fue más largo en los pacientes pediátricos (5,0 frente a 2,6 años, $p = 0,04$) La EMPP fue menos frecuente (0,9% frente a 8,5%, $p = 0,003$). Los pacientes pediátricos tardaron más en desarrollar EM secundaria progresiva (32 frente a 18 años, $p = 0,0001$) y en alcanzar los hitos de la discapacidad (EDSS 4,0, 23,8 frente a 15,5 años, $p < 0,0001$; EDSS ne características distintivas y el curso de la enfermedad es diferente al de los adultos¹.

La esclerosis múltiple se ha clasificado históricamente como una enfermedad autoinmune mediada por células T de órganos específicos. Tradicionalmente se considera una enfermedad en dos etapas, con una inflamación temprana responsable de las recaídas (enfermedad remitente recurrente) y neurodegeneración retardada que provoca una progresión sin recaídas, es decir, esclerosis múltiple progresiva primaria y secundaria².

Los niños tienen menos probabilidades de desarrollar EM primaria o secundaria progresiva en la infancia. El 98% de los pacientes pediátricos con EM presentan un curso de recaída-remisión (RR), en comparación con el 84% de los pacientes adultos. Las recaídas parecen ser más frecuentes en los pacientes con EMP en comparación con la EM de inicio en la edad adulta. Las directrices para la EM pediátrica recomiendan que el tratamiento se inicie en las primeras fases de la enfermedad. Los tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) para pacientes adultos con EM también se aplican en la EM pediátrica. Sin embargo, se carece de datos de grandes cohortes pediátricas y aún no se han publicado grandes

estudios controlados con placebo. En consecuencia, las pruebas de nivel 1 sobre el tratamiento adecuado y su calendario son todavía escasas¹.

c. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los niños pueden presentar una amplia variedad de manifestaciones que incluyen neuritis óptica (ON), síntomas sensoriales, cerebelosos y motores. El fenotipo clínico difiere del de los pacientes adultos, ya que los pacientes pediátricos con EM experimentan generalmente un inicio de la enfermedad más agresivo con síntomas clínicos incapacitantes, una presentación polifocal al inicio de la enfermedad y una mayor tasa de recaídas al principio del curso de la enfermedad. Aunque estos hallazgos proceden en su mayoría de EE.UU. y Europa, no se observaron grandes diferencias regionales en los patrones epidemiológicos o las características clínicas, por lo que los datos fuera de estas regiones son escasos. En general, los niños tienden a tener un resultado más favorable tras el primer episodio clínico. También tienen una progresión más lenta de la enfermedad a lo largo del tiempo: tardan 10 años más en alcanzar la fase de enfermedad secundaria progresiva en comparación con los adultos. Se cree que el desarrollo relativamente lento de la discapacidad física irreversible en los niños es el resultado de una mayor plasticidad, que permite una mejor recuperación de las recaídas. En la EM pediátrica, el tiempo transcurrido desde el inicio hasta la confirmación de la discapacidad puede ser relativamente largo, pero el hito de la discapacidad se alcanza a una edad más temprana¹.

El daño axonal se produce de forma temprana en la EM y contribuye al grado de discapacidad clínica. En los niños con EM, hay un daño axonal agudo más pronunciado en las lesiones desmielinizantes inflamatorias que en los adultos.

d. PREVALENCIA E INCIDENCIA

Se desconoce la prevalencia e incidencia de la EM pediátrica en todo el mundo, pero se dispone de datos de países y centros de EM individuales (véase la Tabla 1). Varios estudios indican que al menos el 5% de la población total con EM está formada por pacientes pediátricos. Los estudios de población y las series de casos y controles muestran que entre el 1,7% y el 5,6% de la población con EM es menor de 18 años. Un estudio reciente mostró que la incidencia y la prevalencia de la EM pediátrica en Kuwait en 2013 fueron de 2,1 y 6,0, respectivamente. La incidencia en general es más alta en los niños de entre 13 y 16 años¹.

e. FACTORES DE RIESGO

Se desconoce la causa de la EM, sin embargo, existe un papel del virus de Epstein-Barr (VEB), la luz solar (UVB), tabaquismo y la vitamina D en la patogénesis de la enfermedad, combinado con los antecedentes genéticos de un individuo, desempeñan un papel importante en la vía causal que da lugar al desarrollo de EM². La infección sintomática por VEB duplica las posibilidades de contraer EM. El mimetismo molecular es históricamente una teoría popular, se ha pensado que la transformación de las células B inducidas por VEB desempeña un papel importante en el desarrollo de la enfermedad. La prevalencia de la EM aumenta con la latitud, el gradiente latitudinal en está fuertemente relacionado con la exposición a rayos UVB que estimula la producción cutánea de vitamina D. Niveles bajos, menor ingesta, menor actividad al aire libre y mayor susceptibilidad a la EM asociados a

polimorfismos genéticos que causan niveles bajos de VD han implicado en la vía causal de la EM. Esta patología es más común en las mujeres, pero no siempre ha sido así. En las series de casos de principios del siglo XX, la proporción de sexos era casi igual. Desde entonces, la proporción de sexos ha aumentado constantemente y ahora se acerca a 3: 1 (F: M) en la mayoría de los países desarrollados².

El tabaquismo, que aumenta el riesgo de EM en aproximadamente un 50%, puede explicar hasta un 40% del aumento de la incidencia de EM en las mujeres². Es probable que la modificación del riesgo de EM ocurra a lo largo de la vida, comenzando en el útero. El efecto del mes de nacimiento y el aumento de la concordancia en gemelos dicigóticos en comparación con hermanos indican que el entorno intrauterino es importante para establecer el riesgo de EM; no está claro si esto se debe a exposiciones ambientales comunes, o mecanismos epigenéticos, o ambos. Existe una influencia genética sobre la susceptibilidad a la EM; aproximadamente uno de cada ocho pacientes tiene antecedentes familiares de EM². El principal riesgo genético asociado con la EM reside en HLA-DRB1 * 15 y / u otros loci en fuerte desequilibrio de ligamiento con este alelo. Los heterocigotos para HLA-DRB1 * 15: 01 tienen una razón de probabilidades de MS > 3 y homocigotos > 6, pero el mecanismo sigue siendo desconocido. Se plantea la hipótesis de que el papel de HLA-DRB1 * 15: 01 es a través de la presentación de antígenos; sin embargo, esto no explica los efectos protectores de los alelos de clase 1 (p. ej., HLA-A * 02: 01)². Los estudios de asociación de todo el genoma han identificado más de 150 polimorfismos de un solo nucleótido asociados con la susceptibilidad a la EM. La razón de posibilidades asociada con la mayoría de estos es pequeña, alrededor de 1,1 - 1.2. Muchos de estos polimorfismos de un solo nucleótido se encuentran cerca de genes asociados con la función inmune, típicamente en regiones reguladoras en lugar de codificantes. Las variantes funcionales identificadas incluyen las de IL7R, IL2RA, TNFR, BAFF y CYP2R1. Los estudios de aleatorización mendeliana han proporcionado pruebas del papel de la vitamina D y la obesidad como factores de riesgo independientes que causan enfermedades².

f. HISTORIA NATURAL

Los estudios de alta calidad sobre la historia natural de la EM pediátrica son escasos debido a cuestiones metodológicas. En un estudio comparativo en el que se analizaron los datos recogidos en dos cohortes pediátricas diferentes, se evaluaron las características clínicas y la progresión de la EM de inicio pediátrico (< 16 años) a lo largo del tiempo. En la cohorte de Moscú, se observaron prospectivamente 67 casos de EM recién diagnosticada durante 2 - 13 años, mientras que la cohorte de Vancouver estaba formada por 116 casos de EM que se observaron retrospectivamente durante 1 - 47 años [1, 9]. Las cohortes pediátricas se compararon con una cohorte histórica de adultos para evaluar el riesgo de progresión de la discapacidad mediante las puntuaciones de la escala de estado de discapacidad ampliada (EDSS). Hubo una serie de diferencias significativas entre la EM pediátrica y la de adultos. Los riesgos del 50% de alcanzar la EDSS 3 y 6 eran de 23 y 28 años después del inicio de la EM, en comparación con los 10 y 18 años del grupo de comparación¹. En un estudio longitudinal prospectivo basado en

la población se evaluó el riesgo de progresión de la enfermedad en la EMP. El intervalo hasta la segunda recaída fue más largo en los pacientes pediátricos (5,0 frente a 2,6 años, $p = 0,04$) La EMPP fue menos frecuente (0,9% frente a 8,5%, $p = 0,003$). Los pacientes pediátricos tardaron más en desarrollar EM secundaria progresiva (32 frente a 18 años, $p = 0,0001$) y en alcanzar los hitos de la discapacidad (EDSS 4,0, 23,8 frente a 15,5 años, $p < 0,0001$; EDSS

6,0, 30,8 frente a 20,4 años, $p < 0,0001$; EDSS 8,0, 44,7 frente a 39 años, $p = 0,02$), pero lo hicieron entre 7,0 y 12 años antes que en la EM de inicio en adultos. Una alta tasa de recaídas predecía una progresión más rápida. Por otro lado, la recuperación completa redujo el riesgo de progresión (alcanzar la EDSS 4) a largo plazo¹.

g. RIESGO DE CONVERSIÓN

Los niños con Síndrome clínicamente aislado (SCA) inicial tienen más probabilidades de desarrollar EM que los que tienen encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM) como diagnóstico inicial. En un estudio de 123 niños (<18 años) con un seguimiento combinado retrospectivo y prospectivo (mediana de 61,5 meses), la conversión de SCA a EM se produjo en 26 de 67 niños (38,8%); de ADEM a EM en 4 de 47 niños (8,5%). El sexo femenino, la afectación del tronco cerebral o del hemisferio y los criterios de resonancia magnética de Callen resultaron predecir el diagnóstico de EM. El líquido cefalorraquídeo (LCR) no resultó ser un buen indicador de la conversión.

En un estudio retrospectivo, una segunda recaída y una presentación inicial con disfunción del tronco cerebral, cerebelosa o cerebral, o un SCA multifocal se asociaron fuertemente con el desarrollo de EM ($p = 0,002$). Dieciséis pacientes (50%) experimentaron un segundo episodio desmielinizante, con un intervalo medio entre el primer y el segundo episodio de 21 (± 20) meses. 11 (34%) desarrollaron EM pediátrica tras un seguimiento medio de 6,1 ($\pm 1,6$) años. Las lesiones cerebrales asintomáticas en la resonancia magnética y la presencia de bandas oligoclonales no fueron predictores de conversión a EM en este estudio¹.

h. PATOLOGÍA E INMUNOLOGÍA

La idea de que la esclerosis múltiple es una esclerosis diseminada en placas se estableció hace aproximadamente 150 años; de hecho, la demostración de la diseminación -en el espacio (cambios relacionados con la enfermedad en múltiples regiones del SNC, incluyendo la materia blanca, la materia gris, el tronco cerebral, la médula espinal y el nervio óptico) y en el tiempo- constituye la piedra angular del diagnóstico de la enfermedad. La comprensión de los detalles de esa patología, y especialmente de cómo evoluciona con el tiempo, se ha revolucionado con técnicas modernas como la tinción inmunohistoquímica y la resonancia magnética. Las lesiones de la esclerosis múltiple pueden aparecer en todo el sistema nervioso central y se reconocen más fácilmente en la sustancia blanca como áreas focales de desmielinización, inflamación y reacción glial. Las pruebas de la IRM y la evaluación patológica indican que las primeras fases de desmielinización de la

sustancia blanca (conocidas como lesiones activas tempranas de la sustancia blanca) son heterogéneas y evolucionan a lo largo de los meses³.

Independientemente del patrón inmunológico particular de la desmielinización temprana el análisis de las lesiones activas, tanto en el tiempo como en el espacio, sugiere que en cada persona domina un único mecanismo inmune-efector. En consonancia con esta noción están las observaciones de que el intercambio de plasma, que elimina los anticuerpos patógenos de la circulación, mejora las recaídas que son refractarias al tratamiento inicial con glucocorticoides en pacientes cuyas lesiones activas contienen inmunoglobulina y complemento y que los perfiles del líquido cefalorraquídeo (LCR) difieren según la lesión³. No se sabe muy bien qué determina el destino a largo plazo de una determinada lesión: si la inflamación se resuelve o si se remieliniza. Los datos recientes de estudios de imagen longitudinales sugieren que las lesiones que se forman en personas más jóvenes pueden repararse más eficazmente, un hallazgo que concuerda con los trabajos preclínicos que indican que la edad modula fuertemente los procesos regenerativos mediados por el sistema inmunitario. Lo que sigue sin estar claro es si las lesiones pueden remielinizarse años después de que se establezca una lesión latente y si las lesiones remielinizadas tienen una mayor susceptibilidad a la desmielinización recurrente³.

La mielina no es exclusiva de la sustancia blanca, y la desmielinización en la esclerosis múltiple, también afecta a la sustancia gris. Aproximadamente la mitad de las lesiones corticales son perivasculares. En algunas lesiones corticales, el vaso inflamado puede estar situado cerca de la unión leucocortical, en cuyo caso la desmielinización también afecta a la sustancia blanca yuxtacortical. A veces, se trata de una pequeña vena cortical penetrante y sólo se afectan las capas corticales centrales. Las lesiones corticales son menos inflamatorias que sus homólogas de sustancia blanca y tienen una permeabilidad sustancialmente menor de la barrera hematoencefálica³.

Las restantes lesiones corticales no surgen de un único vaso cortical, sino que parecen proceder hacia el interior desde la superficie pial del cerebro. En las autopsias realizadas después de décadas de enfermedad, la mayoría de estas lesiones resultan ser inactivas, en contraste con las lesiones subpiales en la esclerosis múltiple temprana, que son inflamatorias y están asociadas a agregados inflamatorios leptomeníngeos difusos y focales (especialmente cuando se observan en muestras de biopsia). Las lesiones subpiales pueden ser extensas y a menudo se encuentran en bancos corticales flanqueantes dentro de un surco, lo que sugiere fuertemente un origen leptomeníngeo. La inflamación leptomeníngea puede organizarse en estructuras autosuficientes similares a los folículos linfáticos terciarios. Aunque los hallazgos de la RMN respaldan una asociación entre la inflamación leptomeníngea y la desmielinización cortical subpial, no existen métodos de detección robustos, y la historia natural de dichas lesiones - y su resistencia al tratamiento - siguen siendo desconocidas³.

Las lesiones de la médula espinal son una fuente importante de discapacidad clínica. La desmielinización perivascular y circunferencial suele ser muy inflamatoria y puede afectar a la materia gris. La atrofia de la médula espinal es el resultado de la desmielinización inflamatoria focal y de la degeneración neuroaxonal remota. Es

detectable mediante IRM, por lo que el área transversal de la médula espinal es una medida de resultado prometedora para los ensayos clínicos³.

Como parte del SNC, el nervio óptico también es un objetivo importante en la esclerosis múltiple, y la pérdida de las células ganglionares contiguas de la retina está bien documentada. El daño de la retina puede evaluarse in vivo mediante la tomografía de coherencia óptica, que revela un adelgazamiento sustancial de las capas de fibras nerviosas y células ganglionares de la retina a pesar de su falta de mielina. El adelgazamiento se debe a la lesión de los axones del nervio óptico, que derivan de las células ganglionares de la retina y que sucumben a un proceso de retroceso tras la desmielinización inflamatoria retrobulosa en la neuritis óptica aguda. Los estudios han demostrado claramente la pérdida concomitante de células ganglionares de la retina incluso en ausencia de neuritis óptica clínica, lo que presumiblemente refleja una inflamación subclínica del nervio óptico o una degeneración trans sináptica retrógrada³.

El daño tisular en la esclerosis múltiple es el resultado de una interacción compleja y dinámica entre el sistema inmunitario, la glía (oligodios productores de mielina y sus precursores, microglía y astrocitos) y las neuronas. Aunque existe un debate sobre si la causa principal de la esclerosis múltiple es intrínseca o extrínseca al SNC, los estudios en modelos animales, en particular la EAE en ratones y títies, junto con el análisis de las células inmunitarias y sus productos en el LCR y la sangre de los seres humanos, han revelado un papel fundamental para la inmunidad adaptativa. Sin embargo, a pesar de que algunas de las terapias modificadoras de la enfermedad que primero demostraron mejorar la EAE acabaron llegando a la práctica clínica, las diferencias entre la EAE y la esclerosis múltiple son innumerables y tienen diversas causas, como la heterogeneidad genética y ambiental de los seres humanos en relación con las cepas de ratones de laboratorio, así como un complejo proceso inmunitario en la esclerosis múltiple que implica claramente a las células T (el principal motor de la EAE), así como a las células B, los anticuerpos y las células del sistema inmunitario innato (como se ha descrito). del sistema inmunitario innato (como se describe más adelante). Además, aunque algunos modelos animales presentan una progresión clínica, ninguno recapitula el espectro de características patológicas críticas de la esclerosis múltiple. Los datos genéticos sugieren que la patogenia de la esclerosis múltiple comparte características importantes con una variedad de enfermedades autoinmunes no relacionadas con el SNC³.

Se han descrito células T auxiliares (CD4+) y citotóxicas (CD8+) en las lesiones de la esclerosis múltiple: Las células T CD4+ están más concentradas en el manguito perivascular, mientras que las células T CD8+ están ampliamente distribuidas en el parénquima. Los fármacos que limitan el acceso de las células T al SNC pueden reducir o eliminar las nuevas lesiones de esclerosis múltiple. Sin embargo, se han observado células T reactivas a los antígenos de la mielina en proporciones similares en personas con y sin esclerosis múltiple, lo que sugiere que estas células son disfuncionales en la esclerosis múltiple o que otros factores inmunitarios también desempeñan un papel fundamental³.

Debido al espectacular éxito de los anticuerpos depletors de células B en la limitación de la formación de lesiones de esclerosis múltiple y de la actividad clínica de la enfermedad, se ha renovado la atención sobre el papel de las células B. Se sabe desde hace tiempo que el LCR de la mayoría de los pacientes con esclerosis múltiple alberga anticuerpos únicos (bandas oligoclonales) que se producen dentro del SNC. Existen pruebas de que la función productora de anticuerpos de las células de linaje B es importante en algunas lesiones de esclerosis múltiple. Sin embargo, debido a la rapidez de la respuesta clínica a la depleción de células B (entre 8 y 12 semanas), incluso antes de la reducción de la inmunoglobulina circulante, parece más probable que otras funciones de las células B, incluida la presentación de antígenos a las células T colaboradoras y la producción de citoquinas, sean más relevantes³.

Las células del sistema inmunitario innato son especialmente importantes en la patogénesis de la esclerosis múltiple. Los macrófagos sanguíneos se infiltran en las lesiones activas de la esclerosis múltiple y eliminan los restos de mielina y los subproductos inflamatorios; en estas lesiones se han descrito macrófagos activados clásica y alternativamente, así como poblaciones mixtas. La microglía, los fagocitos endógenos primarios del SNC, abunda en las lesiones de esclerosis múltiple, pero aún no se sabe si su función es patológica o protectora, o ambas. La activación microglial, a menudo alejada de las lesiones establecidas, se ha encontrado en la sustancia blanca de muestras de autopsias de pacientes con esclerosis múltiple y puede representar la fase más temprana del desarrollo de la lesión (como ocurre en modelos animales). Una vez activados, la microglía y los macrófagos son patológicamente indistinguibles, pero los avances en el uso de la tecnología de expresión génica han abierto la puerta a desentrañar sus distintas contribuciones, permitiendo potencialmente el desarrollo de una terapia dirigida. Los estudios en animales han sugerido que las poblaciones de monocitos y macrófagos influyen fuertemente en la regeneración de la mielina³.

La alteración de la barrera hematoencefálica es un paso importante en el desarrollo de las lesiones de la sustancia blanca, que muestran evidencias de extravasación de gadolinio en la IRM al principio de su desarrollo. La permeabilidad vascular anormal precede a la desmielinización inflamatoria en la EAE y potencialmente en la esclerosis múltiple. Los estudios en ratones han demostrado que la fuga de una proteína plasmática clave (fibrinógeno), o incluso la secreción de una toxina bacteriana, puede desencadenar la desmielinización inflamatoria mediante una cascada que implica la activación microglial y la posterior inmunidad adaptativa. En las lesiones tempranas de esclerosis múltiple, los vasos cercanos al centro de la lesión se vuelven permeables al gadolinio, que luego se difunde de forma pasiva en los espacios intersticiales ampliados; días más tarde, la brecha central en la barrera hematoencefálica comienza a repararse, mientras que los pequeños capilares en el borde de la lesión se vuelven permeables, tal vez como parte del proceso de cicatrización temprana de la herida. La inflamación leptomeníngea también puede contribuir a la permeabilidad vascular, pero parece ser un proceso crónico³.

i. BIOLOGÍA DE LAS CÉLULAS GLIALES

Las placas de esclerosis múltiple aguda muestran una activación de los astrocitos y la microglía y, en ocasiones, una apoptosis de los oligodendrocitos independiente de la caspasa. La microglía es prominente en las lesiones de la sustancia blanca, pero está menos activada en la sustancia gris. Es importante destacar que la microglía desempeña un doble papel, a veces mediando en la inflamación, pero en otras circunstancias favoreciendo la reparación mediante la eliminación de la mielina. En la materia gris, la microglía puede limitar el daño mediante la poda de las sinapsis disfuncionales que expresan las proteínas clásicas de la cascada del complemento (C1q y C3). Este proceso de poda puede convertirse en patológico si los astrocitos activados promueven una expresión aberrante del complemento en las sinapsis, acelerando así la degeneración.⁴⁸ Dado que los astrocitos son un componente principal de la placa de la esclerosis múltiple, están bien posicionados para potenciar la inflamación mediante la liberación de moléculas efectoras, pero también pueden limitar el daño captando glutamato, proporcionando apoyo metabólico a los axones y manteniendo la barrera hematoencefálica³.

Una célula infravalorada pero sorprendentemente común (aproximadamente el 5% de todas las células del SNC) es la célula precursora de los oligodendrocitos, que expresa el proteoglicano NG2. Las células precursoras de los oligodendrocitos pueden diferenciarse en oligodendrocitos y están presentes incluso al final de la vida, pero en los pacientes con esclerosis múltiple a menudo se detienen en el borde de la placa, o pueden diferenciarse en oligodendrocitos pre mielinizantes pero no consiguen envolver la mielina. Por lo tanto, promover la diferenciación de las células precursoras de oligodendrocitos es una estrategia atractiva para mejorar la remielinización endógena, pero dicha estrategia debe equilibrarse con el potencial de las células precursoras de oligodendrocitos para responder a las citoquinas y, por lo tanto, participar en la inflamación. Además, los oligodendrocitos pueden volverse disfuncionales incluso sin morir, causando daños en el tejido por la pérdida de apoyo trófico a los axones; no está claro si estos oligodendrocitos disfuncionales pueden participar en la reparación^{3,4}.

j. BIOLOGÍA DEL AXÓN

Aunque la relativa preservación axonal frente a la profunda desmielinización es una característica de la patología de la esclerosis múltiple, las transecciones axonales son frecuentes, especialmente de forma aguda. Los estudios con microscopía de dos fotones en modelos animales han permitido dilucidar los procesos celulares y moleculares relevantes, algunos de los cuales son potencialmente reversibles. En las lesiones desmielinizadas crónicas, los axones desnudos siguen siendo vulnerables y pueden degenerar lentamente; entre los posibles mecanismos se encuentran la alteración del transporte axonal, la disfunción mitocondrial y el aumento de la demanda de energía relacionado con la regulación ascendente de los canales iónicos. La inmunidad adaptativa -que es fundamental para la formación de nuevas lesiones de la sustancia blanca- es mucho menos prominente en la neurodegeneración lenta de la esclerosis múltiple progresiva, lo que pone de relieve la importancia de la activación glial y los mecanismos secundarios de la lesión³.

K. EVOLUCION DE LA PLACA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Una misión central en la investigación de la esclerosis múltiple ha sido determinar la secuencia de eventos subyacentes al desarrollo de la placa inflamatoria. Generalmente se sostiene que este sello histopatológico se origina en una ruptura en la integridad de la barrera hematoencefálica en una persona que está genéticamente predispuesta a la enfermedad. Una hipótesis sugiere que algunas formas de infección sistémica pueden causar la regulación positiva de las moléculas de adhesión en el endotelio del cerebro y la médula espinal, lo que permite que los leucocitos se asienten y atraviesen las paredes de los vasos para ingresar al sistema nervioso central normalmente privilegiado inmunológicamente. Si los linfocitos programados para reconocer el antígeno de mielina existen dentro del infiltrado celular, pueden desencadenar una cascada de eventos que dan como resultado la formación de una lesión desmielinizante inflamatoria aguda. Estas lesiones suelen desarrollarse en la sustancia blanca, donde los objetivos primarios son la vaina de mielina y la célula mielinizante, el oligodendrocito. Sin embargo, se sabe que ocurren lesiones de la sustancia gris, en las que el objetivo principal también es la mielina⁴.

I. CÉLULAS T

Los estudios de modelos animales que demuestran que las células T autorreactivas (CD4+ o CD8+) pueden provocar la desmielinización inflamatoria del sistema nervioso central respaldan la teoría de que la esclerosis múltiple es un trastorno inmunomediado que involucra uno o más antígenos ubicados en la mielina del sistema nervioso central. Los pacientes con esclerosis múltiple y las personas sanas parecen tener cantidades similares de células T en sangre periférica que reaccionan a la mielina. Sin embargo, estos dos grupos tienen diferencias cualitativas sustanciales en las respuestas mediadas por poblaciones de células mononucleares circulantes (linfocitos B, linfocitos T y macrófagos). Las células T reactivas a la mielina de pacientes con esclerosis múltiple exhiben un fenotipo de memoria o activado, mientras que estas mismas células específicas de antígeno en personas sanas parecen tener un fenotipo ingenuo. Las marcadas diferencias en las citocinas secretadas y los receptores de quimiocinas específicos expresados sugieren que las células T reactivas a la mielina de pacientes con esclerosis múltiple son relativamente más inflamatorias. Además, las células T CD8+ específicas de mielina parecen ser más abundantes en pacientes con esclerosis múltiple recurrente que en personas sanas o en aquellas con enfermedad progresiva secundaria⁴.

El fenotipo productor de citoquinas de las células T específicas de mielina determina la capacidad de estas células para causar inflamación en el sistema nervioso central. Se cree que las enfermedades autoinmunes específicas de órganos, como la esclerosis múltiple, están mediadas por células T colaboradoras de tipo 1 (Th1) que producen interferón- γ . Abundantes datos también sugieren que las respuestas inmunitarias inflamatorias o las respuestas de hipersensibilidad retardada están mediadas principalmente por células Th1 inflamatorias, que producen linfoxina e interferón- γ , pero poca interleucina-4. Alternativamente, las

células T auxiliares CD4+ tipo 2 (Th2) representan una población antiinflamatoria de linfocitos que producen grandes cantidades de citocinas inmunorreguladoras (interleucina-4 e interleucina-5). Los linfocitos T reactivos con mielina de pacientes con esclerosis múltiple producen citocinas más consistentes con una respuesta mediada por Th1, mientras que los linfocitos T reactivos con mielina de personas sanas tienen más probabilidades de producir citocinas que caracterizan una respuesta mediada por Th2⁴.

Las citocinas como la interleucina-12 y los interferones tipo 1 como el interferón- β pueden activar el factor de transcripción Stat-4 en las células T humanas, lo que hace que las células se diferencien en linfocitos Th1 patógenos. Se pensó que el interferón beta, que se ha utilizado para tratar a pacientes con esclerosis múltiple, provocaba un cambio de una respuesta mediada por Th1 a una mediada por Th2. Sin embargo, los estudios de micromatrices indicaron que una serie de genes en pacientes con esclerosis múltiple que están regulados al alza por esta citoquina están asociados con la diferenciación en linfocitos Th1 en lugar de Th2, lo que sugiere que tal cambio puede no ser el mecanismo de acción del interferón beta⁴.

m. CÉLULAS B

Durante mucho tiempo se ha reconocido que la síntesis intratecal de inmunoglobulinas aumenta en pacientes con esclerosis múltiple, como lo demuestra la presencia de bandas oligoclonales en la electroforesis en gel de agarosa y un aumento del índice o tasa de síntesis de IgG. Muchos estudios han sugerido que estos anticuerpos reconocen antígenos de mielina, pero solo recientemente ha sido posible caracterizar la respuesta de anticuerpos a nivel molecular en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con esclerosis múltiple. Quizás no sea sorprendente que la demostración en el líquido cefalorraquídeo de la proliferación de células B y el aumento de mutaciones en los receptores de células B, un proceso llamado hipermutación somática, sugiera que se está produciendo una respuesta de células B a un antígeno específico en el sistema nervioso central, mientras que los clones correspondientes están ausentes de la circulación periférica. El examen de estos clones de células B también indicó que algunas células B habían pasado por un proceso llamado revisión o edición del receptor, en el que estas células reconocen la capacidad equivocada del cuerpo para fabricar autoanticuerpos y sub-anticuerpos. La sobreexpresión observada de genes de inmunoglobulina y receptores Fc en lesiones de esta enfermedad sugiere que dirigirse al componente de células B de la respuesta inmunitaria (p. ej., con rituximab) puede representar una estrategia terapéutica atractiva⁴.

n. OTRAS CÉLULAS INMUNES

Es probable que todavía otros tipos de células desempeñen un papel en la patogénesis de la esclerosis múltiple. Por ejemplo, las células reguladoras, como las células T reguladoras CD4+/CD25+ y CD8+, parecen ser deficientes en pacientes con esta enfermedad. El acetato de glatiramer, un tratamiento para la esclerosis

múltiple que puede aumentar el número de estas células reguladoras, puede proporcionar un medio para reconstituir la tolerancia a los autoantígenos^{3,4}.

Existe evidencia sustancial para apoyar la hipótesis de que la genética tiene un papel importante en la susceptibilidad de una persona a la esclerosis múltiple, probablemente hábilmente en conjunción con factores ambientales. Aunque algunos investigadores abogan por un vínculo causal directo entre varios agentes infecciosos y este trastorno, tales agentes pueden simplemente proporcionar el medio apropiado para el desarrollo de una respuesta inmunitaria autorreactiva dirigida contra la mielina del sistema nervioso central. El trabajo reciente en la encefalomiелitis autoinmune experimental se ha centrado en patógenos que pueden estimular los receptores tipo toll, receptores altamente conservados que reconocen patrones moleculares asociados con patógenos. Estos patrones son importantes para el inicio de la enfermedad y la producción de interleucinas, específicamente interleucina-12 e interleucina-23, que conducen a la diferenciación de células T en efectores autorreactivos. Los agentes infecciosos también pueden desempeñar un papel en el mecanismo central que culmina en la interacción entre las células T y el endotelio cerebrovascular al regular al alza las moléculas de adhesión importantes para el reclutamiento de células inmunitarias en el sistema nervioso central^{3,4}.

Los estudios de encefalomiелitis autoinmune experimental en ratones demostraron la importancia de la expresión de células T de una familia de receptores de superficie celular (las integrinas) que promueven los mecanismos de adhesión y transporte. Dichos estudios condujeron al desarrollo de un antagonista terapéutico de la integrina, natalizumab, un anticuerpo monoclonal específico contra α -4 integrina. Este agente redujo significativamente tanto las recaídas clínicas como la formación de lesiones realizadas con gadolinio en pacientes con esclerosis múltiple. A pesar de su promesa inicial, el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva en algunos pacientes que recibieron natalizumab en combinación con interferón, o con azatioprina e infliximab, resultó en su retiro del mercado y la suspensión de todos los ensayos clínicos en febrero de 2005; se desconoce si volverá al mercado a partir de enero de 2006. Estas observaciones subrayan el principio de que las estrategias que interfieren con el reclutamiento de leucocitos en la patogenia de la esclerosis múltiple también pueden interferir con las funciones rutinarias de inmunovigilancia del sistema nervioso central⁴.

o. PATOGENIA DE LAS LESIONES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

A la luz del consenso actual de que la patogenia de las lesiones de la esclerosis múltiple es heterogénea, no sorprende que no haya surgido un único mecanismo predominante para esta enfermedad. De hecho, con una condición que incluye formas fulminantes y crónicas con un fenotipo tan amplio, se han propuesto múltiples mecanismos patogénicos. De hecho, el patrón de las lesiones parece ser totalmente impredecible; tanto los casos agudos como los crónicos tienen lesiones antiguas y nuevas, lo que ilustra la naturaleza dinámica del proceso de la enfermedad. Independientemente de esta variabilidad innata, la lesión silenciosa

crónica de punto final (sin inflamación activa) es una característica constante y patognomónica de la esclerosis múltiple³.

p. NEUROPATOLOGÍA

Las características histológicas de las lesiones de esclerosis múltiple aguda incluyen un margen indistinto, hipercelularidad, infiltración perivascular intensa por linfocitos pequeños, edema parenquimatoso, pérdida de mielina y oligodendrocitos, daño axonal, células plasmáticas, macrófagos cargados de mielina, astrocitos hipertróficos y poca o ninguna cicatrización astrogliar. La desmielinización en lesiones agudas puede deberse a un fenómeno mediado por anticuerpos antimielina en el que la mielina lamelar normal se transforma en redes vesiculares, recubiertas con glicoproteína de oligodendrocitos antimielina o inmunoglobulina proteica básica antimielina, y fagocitada en presencia de complemento por acción local⁴. Las lesiones de la esclerosis múltiple activa crónica muestran un borde afilado; a lo largo del borde hay manguitos perivasculares de células infiltrantes, macrófagos cargados de lípidos y mielina, astrocitos hipertróficos y algunos axones en degeneración, y se está produciendo desmielinización. A diferencia de las lesiones agudas, la desmielinización en las lesiones activas crónicas se asocia con el depósito de inmunoglobulina y la disolución de mielina en gotitas, que sufren fagocitosis una vez que se adhieren a los macrófagos. Un aumento en el número de oligodendrocitos y cierta remielinización no son infrecuentes en las lesiones crónicas. Los centros de tales lesiones son hipocelulares y contienen axones desnudos incrustados en una matriz de astrocitos cicatriciales (fibrosos), macrófagos cargados de lípidos, unos pocos leucocitos infiltrantes y prácticamente ningún oligodendrocitos. Las lesiones de la enfermedad silenciosa crónica muestran bordes afilados, tejido cicatricial astrogliar, un número reducido de axones desmielinizados, macrófagos y vasos con paredes engrosadas (hialinizadas) alrededor de las cuales se observan leucocitos ocasionales; estas lesiones contienen pocos o ningún oligodendrocitos⁴.

q. DISFUNCIÓN AXONAL Y CANALOPATÍA

La unidad oligodendrocitos-mielina-axón representa una especialización estructural y funcional única dentro del sistema nervioso central. La mielina no solo aumenta el diámetro de la sección transversal del axón, lo que aumenta la conducción y velocidad, sino que también contribuye de forma protectora y trófica a la salud del axón. La interrupción de estas relaciones aparece en las primeras etapas de la esclerosis múltiple. La lesión axonal en la esclerosis múltiple parece explicarse en parte por la desmielinización y la proliferación de la expresión anormal de los canales de sodio localizados dentro de la membrana⁴. En un intento por restablecer la conducción normal, aumenta la entrada de sodio, se ralentiza la conducción nerviosa y, potencialmente, incluso se bloquea la conducción. Estos procesos parecen ir seguidos de una reversión del intercambiador de sodio-calcio (es decir, flujo de salida de sodio y entrada de calcio), que puede desencadenar cascadas intracelulares de lesión mediada por calcio, lo que finalmente conduce a la degeneración neuronal. Se sabe desde la época de Charcot que la lesión axonal

es una característica patológica de la placa de esclerosis múltiple. Esta importante característica de la composición de la lesión ha sido desestimada durante mucho tiempo, ya que las principales características patológicas parecían estar relacionadas con la mielina. La pérdida acumulativa de axones, como resultado de la desmielinización inflamatoria y, en última instancia, la transección, se correlaciona con una discapacidad irreversible. La cantidad de axones continúa disminuyendo a lo largo del curso de la enfermedad y algunas lesiones antiguas muestran una pérdida axonal de más del 80 por ciento⁴.

Los factores que se han asociado con daño axonal incluyen citoquinas, óxido nítrico, proteasas, superóxidos, células T CD8+ y excitotoxicidad por glutamato. Además, tal daño puede incluso extenderse a las células nerviosas, mediado por microglía a través de productos de descomposición del colesterol. Además, los estudios de MRI han correlacionado la pérdida axonal con una reducción de N-acetil aspartato (un sustrato dentro de los axones) e hipointensidad (gris o agujeros negros) en imágenes ponderadas en T1⁴.

r. RECEPTORES DE AMINOÁCIDOS EXCITATORIOS Y NEURODEGENERACIÓN

Aunque la entrada de calcio mediada por glutamato en las neuronas es importante para el aprendizaje y la memoria, la perpetuación o exageración de este proceso -denominado "excitotoxicidad por glutamato"- puede tener consecuencias nocivas. Tres clases distintas de receptores ionotrópicos regulan el flujo de iones: N-metil-D-aspartato, α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol ácido propiónico y receptores de kainato. En los oligodendrocitos, los receptores de ácido propiónico α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol y los receptores de Kainato⁴.

Descartada originalmente como improbable, la remielinización ahora se considera una característica consistente de las lesiones de la esclerosis múltiple. La remielinización es probablemente transitoria, ya que es una característica menor en las lesiones más antiguas y se ha atribuido al reclutamiento de células precursoras de oligodendrocitos que pueden reexpresar genes de desarrollo y producir mielina nueva en áreas desmielinizadas. Entre estos genes, el gen de la proteína básica de mielina (MBP) el exón II, un gen transitorio temprano expresado durante la mielinogénesis, se ha demostrado en el borde remielinizante. Además, los estudios de genes de linaje de oligodendrocitos han demostrado que el factor de transcripción de oligodendrocitos 1 (Olig1) se reactiva durante la remielinización en pacientes con esclerosis múltiple⁴.

Entonces, ¿qué indica a los oligodendrocitos que viajen a las áreas dañadas? Moléculas asociadas con el reclutamiento y, posiblemente, la remielinización en esta enfermedad incluyen receptores de quimiocinas CXC y CC, que se describieron recientemente en oligodendrocitos en estrecha asociación con astrocitos hipertróficos que expresan altos niveles de un ligando respectivo (p. ej., ligando de quimiocina 1; CXCL1). Por lo tanto, las vías de las quimiocinas y de los receptores de quimiocinas, como CXCL1 y CXCR2, pueden ser responsables de la

acumulación de oligodendrocitos alrededor de los márgenes de las lesiones activas. Mientras que el reclutamiento de células precursoras de oligodendrocitos en áreas de daño tisular parece ser normal en la esclerosis múltiple, la diferenciación en oligodendrocitos adultos productores de mielina es otra cuestión. Varias sustancias inhibitoras del crecimiento están contenidas dentro de la cicatriz gliótica de la placa de esclerosis múltiple y perpetúan la detención del desarrollo, impidiendo el crecimiento axonal y la reparación de la mielina. Un modulador negativo recientemente caracterizado de la mielinización de oligodendrocitos es la proteína 1 que interactúa con el receptor Nogo que contiene dominios de inmunoglobulina y repetición rica en leucina, que puede manipularse para promover la reparación de mielina en modelos animales de desmielinización inflamatoria y puede representar una estrategia de tratamiento viable para pacientes con múltiples esclerosis⁴.

Si la apoptosis está involucrada en la desaparición de los oligodendrocitos en pacientes con esclerosis múltiple sigue siendo un tema de intenso debate. La apoptosis se desencadena por la señalización a través de miembros de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (aunque también se produce la estimulación a través de ATP), lo que conduce a la activación posterior de la caspasa, que culmina en la fragmentación del ADN apoptótico, y se ha implicado como un mecanismo patogénico en la esclerosis múltiple. Sin embargo, aunque se ha observado evidencia de apoptosis de oligodendrocitos en linfocitos y microglia, no ha sido definitiva. Las discrepancias pueden estar relacionadas con el examen del tejido incluido en parafina mucho después de que se obtuvo en la autopsia, en lugar del examen del material fresco congelado poco después de que se obtuvo durante la autopsia. Una característica llamativa de la lesión de la esclerosis múltiple crónica ocurre en el margen donde la sustancia blanca de apariencia normal se encuentra con la placa desmielinizada. Esta zona claramente definida, donde los oligodendrocitos y los entrenudos mielinizados intactos colindan con un parénquima totalmente desmielinizado, gliótico y sin oligodendrocitos, sigue siendo un enigma y comprenderlo sigue siendo un desafío formidable⁴.

s. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

Se han propuesto muchos criterios diagnósticos diferentes para la EM pediátrica. Es un reto descartar otros trastornos que pueden imitar a la EM y distinguir la EM pediátrica de los diversos síndromes desmielinizantes que pueden aparecer en la infancia. En la mayoría de los estudios se han aplicado los criterios del Pediatric International Study Group. Esto se debe a que han clasificado los diversos síndromes desmielinizantes adquiridos (SDA) que pueden ser el primer signo clínico de la EM pediátrica. La clasificación de los SDA, que está desde el 2007 son esclerosis múltiple pediátrica, neuritis óptica, mielitis transversa, síndrome clínicamente aislado, neuromielitis óptica, encefalomiелitis diseminada aguda¹. El diagnóstico de EM se basa en al menos un episodio clínico y hallazgos objetivos en el examen o estudios de imagen que reflejen un evento desmielinizante inflamatorio del SNC que dure al menos 24 horas en ausencia de fiebre o infección⁴.

Los criterios de McDonald permiten el diagnóstico basado únicamente en criterios clínicos, pero también proponen que la resonancia magnética (RM), y ahora el líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden servir como marcadores de diseminación en el espacio (DIS) y/o en el tiempo (DIT). Los criterios de McDonald se han revisado con el tiempo (2001, 2005, 2010 y 2017); los cambios generalmente permiten un diagnóstico más temprano para que los pacientes puedan comenzar el tratamiento más rápido que en el pasado. Los criterios de McDonald 2010 se evaluaron en pacientes con EMP y se encontró que tienen alta sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (VPP, 76 %) para niños mayores de 11 años. En niños pequeños con una presentación no similar a ADEM, el VPP fue solo del 55 %. El VPP bajo en niños más pequeños sugiere que se debe tener precaución al emplear los criterios en este grupo⁴.

En 2017, el Panel Internacional de Diagnóstico de Esclerosis Múltiple realizó revisiones a los criterios de McDonald de 2010. Los cambios incluyen la aceptación de lesiones tanto sintomáticas como asintomáticas para DIS/DIT. La advertencia a esto, las lesiones de RMN en el nervio óptico de un paciente con neuritis óptica, está excluida. Las lesiones corticales en la RMN se pueden utilizar para establecer DIS. Las bandas oligoclonales específicas del LCR pueden cumplir con la DIT, que anteriormente requería lesiones de resonancia magnética con realce y sin realce, o un ataque clínico adicional de un sitio diferente del SNC. Los criterios requieren pruebas con bandas oligoclonales específicas de RMN o LCR, dependiendo del número de ataques clínicos con evidencia clínica objetiva. Por ejemplo, si alguien tiene 1 evento clínico, se deben cumplir los criterios para DIS y DIT. La DIS podría resolverse con un ataque clínico adicional que implicara un sitio diferente del SNC o con una resonancia magnética que mostrara una lesión en dos o más de las áreas típicamente afectadas en la EM. La DIT podría encontrarse con bandas oligoclonales específicas del LCR u otro ataque⁴.

Se realizó un estudio en 324 pacientes pediátricos con SDA para evaluar los criterios de McDonald 2017 y compararlos con los criterios de McDonald 2010. En el momento del primer ataque, los criterios de 2017 funcionaron bien en la identificación de niños con EM. La presencia de bandas oligoclonales para establecer DIT aumentó el número de diagnósticos. Al igual que en 2010, los criterios de McDonald de 2017 tenían un VPP más bajo para niños menores de 11 años, lo que sugiere precaución al aplicar los criterios en niños pequeños. Además, los criterios de McDonald de 2017 no deben aplicarse a una presentación tipo ADEM; el diagnóstico de EM en estos niños requiere al menos 1 recaída no ADEM y la acumulación de nuevas lesiones clínicamente silenciosas.

Tabla 1. Criterios de McDonald	
DIS	DIT
<ul style="list-style-type: none"> Una lesión en T2 en al menos 2 de las áreas comunmente afectadas por la EM: Periventricular Infratentorial Médula espinal Yuxtacortical Cortical. 	<ul style="list-style-type: none"> Lesiones asintomáticas o sintomáticas*, lesiones que realzan con contraste y lesiones que no realzan O Una nueva lesión con realce en T2 o contraste en la exploración de seguimiento realizada en cualquier momento O Bandas oligoclonales específicas del LCR O Esperar un ataque adicional
DIS Y DIT 2017 * Excluye lesiones en el nervio óptico en pacientes con neuritis óptica sintomática.	

Tabla 2. Criterios de McDonald para el diagnóstico	
Presentación clínica	Evidencia adicional para el diagnóstico
<ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 ataques clínicos y evidencia clínica objetiva >2 lesiones \geq ataques, evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica de un ataque previo en una ubicación diferente. ≥ 2 ataques y evidencia clínica objetiva de 1 lesión. 	<ul style="list-style-type: none"> Ninguno. Se cumple el DIS y el DIT Cumple el DIT, DIS necesario >1 lesión sintomática o asintomática lesión en PV, yuxtacortical, infratentorial, médula espinal o cortical O Espera de un segundo ataque
<ul style="list-style-type: none"> Un ataque y evidencia clínica objetiva de >2 lesiones 	<ul style="list-style-type: none"> Cumple con el DIS, DIT necesario Realce y no realce sintomático o asintomática típica de la EM O Nueva lesión en T2 o con realce en la gammagrafía de seguimiento O Bandas oligoclonales específicas del LCR O Esperar un nuevo ataque clínico
<ul style="list-style-type: none"> Un ataque y evidencia clínica objetiva de 1 lesión 	<ul style="list-style-type: none"> Se necesita DIT Lesiones sintomáticas o asintomáticas típicas de la EM, con o sin realce O Nuevas lesiones en T2 o con realce en el siguiente escáner O Bandas oligoclonales específicas del LCR O Esperar un nuevo ataque clínico Se necesita DIS >1 lesión sintomática o asintomática en PV, yuxtacortical, infratentorial, médula espinal o cortical O Esperar un segundo ataque en una localización diferente

t. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Al igual que en los adultos, la diseminación en el tiempo y el espacio es una característica esencial. En general, cuanto más atípico sea el caso y cuanto más joven sea el niño, más hay que tener en cuenta antes de hacer el diagnóstico de EM¹.

No sólo hay que diferenciar la EM de la Encefalomiелitis Diseminada Aguda (ADEM) agudo o de la Neuromielitis Óptica (NMO), sino que también existe una amplia lista de otros trastornos que pueden imitar a la EM y que hay que excluir. Algunos ejemplos de estos trastornos son el lupus eritematoso sistémico (LES), la neurosarcoidosis, el síndrome de Sjögren, las leucodistrofias, los trastornos metabólicos hereditarios y las etiologías infecciosas encefálicas o meningoencefálicas¹.

Es especialmente difícil determinar si un niño con un evento desmielinizante inicial (IDE) desarrollará o no eventos posteriores compatibles con la EM. Se ha sugerido una lista de "banderas rojas" en el diagnóstico diferencial en niños que presentan su evento desmielinizante inicial. Incluye la encefalopatía y la fiebre, la progresión desde el inicio, la afectación del sistema nervioso periférico o de otros órganos, la ausencia de IgG oligoclonal en el LCR (el 40-50% de los pacientes pediátricos con EM presentan bandas oligoclonales, lo que es menos que en los adultos) y los glóbulos blancos o proteínas del LCR notablemente elevados¹.

La ADEM suele presentarse como una enfermedad desmielinizante monofásica. Puede ser inducida por infecciones víricas precedentes o por la vacunación, por ejemplo, en relación con el sarampión o el virus de la varicela zoster (VZV). Las convulsiones o los trastornos del comportamiento son los síntomas de presentación más comunes en la ADEM. Puede ser difícil diferenciar el ADEM del primer ataque de EM basándose en la evaluación clínica. El aspecto de la resonancia magnética desempeña un papel importante en el diagnóstico. Dos o más lesiones periventriculares, la ausencia de un patrón de lesión bilateral difusa y la presencia de agujeros negros se observan con frecuencia en los pacientes con EM en comparación con los pacientes con ADEM.

La aparición de nuevas lesiones en diferentes localizaciones en la RM de seguimiento sugiere fuertemente la existencia de EM. Recientemente se ha demostrado que las imágenes de susceptibilidad-peso (SWI) pueden ser útiles para diferenciar la presentación inicial de la EM pediátrica de la ADEM¹.

Tabla 3. Hallazgos de resonancia magnética en EMVS EMDA		
EMP	EMA	EMDA
-Puede tener lesiones más grandes y más difusas -Mas probabilidades de tener lesiones infratentoriales.	-Lesiones periventriculares -Agujeros negros -Lesiones bien delimitadas -Lesiones asimétricas	-Lesiones difusas, esponjosas o mal definidas. -Puede ser simétrico -Puede afectar los ganglios basales o el tálamo.

u. HALLAZGOS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA

Hay diferencias notables en los hallazgos de la resonancia magnética en pacientes con EMP versus EMA. Waubant y colegas examinó tanto las exploraciones de resonancia magnética iniciales como las exploraciones de seguimiento comparando cohortes pediátricas y adultas. Descubrieron que el grupo EMP tenía una exploración inicial con un mayor número total de focos hiperintensos en T2 y focos más grandes (-1 cm) en comparación con los adultos. Una mayor parte de los niños tenían focos realzados con gadolinio (68,4% vs 21,2%) y focos hiperintensos T2 en fosa posterior (68,3% vs 31,4%). Cuando se compararon las exploraciones de seguimiento, los niños aún tenían un mayor número de nuevos focos hiperintensos en T2 y focos realzados con gadolinio que los adultos; sin embargo, varios niños mostraron una reducción superior al 50 % de las hiperintensidades T2 observadas anteriormente en comparación con sus homólogos adultos (22,5 % de niños frente a 0 % de adultos)⁴.

Estos hallazgos sugieren que los pacientes con EMP tienen una mayor carga de enfermedad por resonancia magnética en la presentación y una mayor actividad de la enfermedad en las exploraciones de seguimiento. Los pacientes pediátricos tienen una afectación radiológica de la región infratentorial más frecuente que los adultos. Los hallazgos de la resonancia magnética coinciden con los hallazgos clínicos, es decir, que los pacientes con EMP tienen síntomas de afectación del cerebelo o del tronco encefálico con más frecuencia que los pacientes con EMA. Los pacientes pediátricos demostraron focos hiperintensos en T2 más mal definidos y más grandes en las exploraciones iniciales, lo que sugiere que el proceso inflamatorio en los niños se debe a reacciones más edematosas; sin embargo, estas diferencias podrían deberse a la barrera hematoencefálica inmadura y la microglía en los niños. Hubo resolución (>50 %) de la señal hiperintensa en T2 previamente observada en un mayor porcentaje de pacientes pediátricos en comparación con los adultos, lo que sugiere lesiones menos destructivas o más reversibles en los niños. Este hallazgo podría explicarse por una menor pérdida axonal y desmielinización o por una mejor remielinización en niños que en adultos. Sin embargo, a pesar de la resolución de las lesiones, es preocupante el hecho de que los pacientes pediátricos tienen una mayor carga de enfermedad por resonancia magnética, una mayor aparición de nuevas lesiones al comienzo de la EM y una mayor frecuencia de lesiones infratentoriales. Estas mismas características se han asociado con una discapacidad más rápida en pacientes con EMA. Tradicionalmente, la EM se considera una enfermedad de la sustancia blanca, pero la resonancia magnética ha mostrado afectación de la sustancia gris tanto en pacientes pediátricos como adultos. En relación con los controles sanos, los pacientes pediátricos tienen menor volumen de materia gris, cerebro total⁴.

v. PRONÓSTICO

La EM se divide en diferentes subtipos; La EM remitente-recurrente (EMRR) se caracteriza por ataques neurológicos discretos seguidos de cierto grado de recuperación entre los ataques. La gran mayoría de los casos de EMP son RR, más

del 98%. La EM progresiva primaria (PPMS) tiene una acumulación gradual y progresiva de discapacidad en ausencia de ataques neurológicos o recaídas. En adultos, alrededor del 15% de los casos son EMPP. Si un niño experimenta un curso progresivo sin remisión, esto debería generar preocupación por un diagnóstico alternativo y provocar más estudios⁴. Los estudios muestran que los pacientes con EMP sufren recaídas más frecuentes al principio del curso de su enfermedad en comparación con los pacientes con EMA. Un estudio mostró este aumento en la tasa de recaída persistió durante más de 5 años después del inicio de la enfermedad. Además, encontraron que los pacientes con EMS tenían un intervalo más corto entre el primer y el segundo ataque. Otro estudio encontró que los pacientes pediátricos tienen recaídas más graves en comparación con los adultos. A pesar de las recaídas más frecuentes y graves, los pacientes pediátricos muestran un mayor potencial para la recuperación completa de las recaídas, especialmente en las primeras etapas del curso de la enfermedad⁴.

Los pacientes con EMP tardan más en alcanzar los niveles de discapacidad, pero debido a que son más jóvenes al inicio de la enfermedad, alcanzan la discapacidad de 7 a 12 años antes que los adultos. La base de datos europea para la EM inscribió a pacientes de 1967 a 1997 y los siguió hasta 2003. Se estudió un total de 394 pacientes con aparición de la enfermedad antes de los 16 años, y el tiempo para alcanzar una puntuación de 4 en la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) (capacidad limitada para caminar 500 metros sin ayuda) fue de 20 años, mientras que el tiempo hasta la misma puntuación EDSS para pacientes con inicio en la edad adulta fue de 8 años. Después de este punto, las tasas de progresión son similares entre adultos y niños. Los factores de riesgo de malos resultados en pacientes pediátricos incluyen un tiempo más corto entre recaídas (<1 año), recuperación incompleta después del primer ataque y afectación del tronco encefálico en el ataque inicial⁴.

Los efectos cognitivos en pacientes pediátricos con EM son significativos y bastante comunes, y se observan en hasta un tercio de los pacientes. Se ha informado la correlación de los déficits cognitivos y los hallazgos de imágenes, como la atrofia cerebral. Las puntuaciones más bajas de CI se han correlacionado con una edad más temprana al inicio de la enfermedad. En un estudio longitudinal de EMP el 25% de los pacientes presentó deterioro cognitivo desde el inicio al año y el 75 % presentó deterioro después de 2 años^{4,5}.

En una gran cohorte de una red de centros franceses y belgas, los pacientes con EM pediátrica alcanzaron los hitos de la progresión secundaria y la discapacidad a edades aproximadamente 10 años más tempranas que los pacientes con enfermedad de inicio en la edad adulta, a pesar de un desarrollo más lento de la discapacidad irreversible. Entre los 17.934 pacientes, 394 (2,2%) tenían EM desde los 16 años o menos, y 290 (73,6%) eran mujeres. La edad media de inicio fue de 13,7 años. El inicio se produjo a la edad de 14 años o menos en 159 pacientes (40,4%), y a los 10 años o menos en 30 pacientes (7,6%). La mediana de tiempo estimada entre los dos primeros episodios neurológicos fue de 2,0 años¹.

La gravedad de las recaídas y la discapacidad residual pueden predecir una evolución más agresiva de la enfermedad en la EM pediátrica temprana. Un evento desmielinizante inicial grave se asoció con una recuperación incompleta (OR 6,90, $p < 0,001$), con tendencias similares para el segundo y tercer evento. La recuperación incompleta del primer evento predijo una recuperación incompleta del segundo evento (OR 3,36, $p = 0,055$)¹.

w. TRATAMIENTO

Hoy en día, hay más medicamentos para la EM que nunca antes, lo que puede permitir un manejo más individualizado, pero también aumenta la complejidad del tratamiento y la preocupación por los efectos secundarios graves. El concepto de AEDN, o ausencia de evidencia de actividad de la enfermedad, medida por la falta de progresión clínica y radiológica, es el objetivo final del tratamiento de la EM. En estudios que evaluaron AEDN, aproximadamente el 50 % de los pacientes adultos seguidos durante 2 años en cualquier ensayo clínico pudieron lograr AEDN, y solo el 7 % siguen siendo AEDN a los 7 años de seguimiento. AEDN no se ha evaluado longitudinalmente en EMP, por lo que no es posible decir si es un objetivo realista para todos los pacientes^{4,5}.

El tratamiento de pacientes con EMP con terapias modificadoras de la enfermedad (TME), se ha basado en gran medida en la extrapolación de datos de adultos y la experiencia de expertos, debido a que ha habido una falta de ensayos clínicos en pacientes pediátricos hasta hace poco. Aún así, las series de casos publicadas respaldan la reducción de las recaídas con agentes inyectables de primera línea como el acetato de glatiramer y los interferones. Estos medicamentos reducen las recaídas en adultos hasta en un 30 %, y las series de casos informan una eficacia similar en pacientes pediátricos con perfiles de seguridad similares^{3,4}.

x. MODELOS DE TRATAMIENTO

Dos modelos de tratamiento para la terapia de la EM son la terapia de escalada y la de inducción. La terapia de inducción generalmente se refiere al uso de poderosos tratamientos que agotan las células. Los modelos experimentales de EM, así como de otras enfermedades inmunomediadas, sugieren que estos tratamientos podrían ayudar a "restablecer" el sistema inmunológico y controlar la inflamación desde el principio. Un factor limitante es la toxicidad potencial y los eventos adversos graves. La terapia de escalada se refiere al avance secuencial del tratamiento según sea necesario en función de la eficacia. No hay evidencia suficiente en la población de EM adulta y pediátrica para favorecer un modelo sobre el otro. Para un paciente individual, hay muchos factores a considerar, incluida la tolerancia al riesgo personal y la actividad previa de la enfermedad⁴.

y. MEDICAMENTOS

Fingolimod se administra como un medicamento oral una vez al día. Secuestra linfocitos en los ganglios linfáticos al unirse a los receptores de esfingosina-1-fosfato

y, por lo tanto, evita indirectamente que los linfocitos activados crucen al SNC. Es el primer TME aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para pacientes pediátricos con EM de 10 años o más. Se desempeñó bien en los ensayos clínicos; en comparación con el interferón-b-1a, hubo una reducción del 82 % en las tasas de recaída anualizadas en el grupo de fingolimod, así como una reducción en las lesiones nuevas y la atrofia cerebral. Los eventos adversos graves fueron similares a los de los estudios en adultos, a saber, leucopenia, convulsiones y reacciones alérgicas. Otras preocupaciones de seguridad incluyen bradicardia, infección diseminada por herpes zoster en ausencia de inmunidad y riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)⁴.

Fumarato de dimetilo (DMF) fue aprobado por la FDA en 2013. Se administra como un medicamento oral administrado dos veces al día. El mecanismo de acción aún no está claro; tiene efectos moduladores de citocinas y se sabe que reduce el recuento de linfocitos. Los efectos secundarios incluyen malestar estomacal y sofocos, que a menudo desaparecen con el tiempo. Ha habido casos raros de LMP en personas que toman DMF⁴.

Teriflunomid es una pastilla oral una vez al día. El metabolito activo leflunomida se ha utilizado en la artritis reumatoide desde 1998. Reduce la activación y proliferación de linfocitos mediante la inhibición de la síntesis de pirimidina. En ensayos clínicos en adultos, fue superior al placebo y comparable al interferón-b-1ba. Los efectos secundarios incluyen náuseas, diarrea, adelgazamiento del cabello y elevación de las transaminasas. El potencial de teratogenicidad también es motivo de gran preocupación⁴.

z. INFUSIÓN

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige a una proteína ubicada en los leucocitos que hace que la barrera hematoencefálica bloquee el paso de los linfocitos T y B al SNC. Se administra como infusión intravenosa una vez al mes y la dosis típica para adultos es de 300 mg. Los niños pequeños pueden recibir una dosis de 3 a 5 mg/kg por dosis. Se observó una reducción impresionante tanto en las recaídas clínicas como en la progresión de la resonancia magnética en estudios con adultos (68 % de reducción en la tasa de recaída anualizada y 82 % de reducción en nuevas lesiones T2). El uso de natalizumab en EMP se ha informado en series retrospectivas y estudios prospectivos y, en general, ha sido bien tolerado y ha demostrado una reducción de las recaídas clínicas en pacientes con enfermedad agresiva⁴.

La LMP causada por la reactivación del virus JC (virus de John Cunningham, un tipo de poliomavirus humano) es una complicación grave y potencialmente mortal. El programa TOUCH restringe los privilegios de prescripción, infusión o dispensación a proveedores, farmacias y centros de infusión inscritos en el programa en un esfuerzo por mitigar el riesgo de LMP. La incidencia global de LMP en pacientes con natalizumab es de 4,22 en 1000 pacientes. Los factores de riesgo para la leucoencefalopatía multifocal progresiva incluyen títulos positivos de anticuerpos

contra el virus JC, uso previo de inmunosupresores y duración de la terapia con natalizumab⁴.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 que se dirige a las células B y ha sido ampliamente utilizado en enfermedades autoinmunes pediátricas. Ha habido un reconocimiento creciente del papel de las células B en la condición patológica de la EM debido a las diversas funciones efectoras, incluidas las interacciones con las células T. Rituximab se ha utilizado de forma extraoficial para pacientes con EM durante muchos años. En una revisión de pacientes pediátricos con diversas afecciones inflamatorias/ autoinmunes, el tratamiento con Rituximab mostró beneficios en el 87 % de los pacientes. Un informe de 14 pacientes con EM con una edad media de 16,5 años tratados con Rituximab mostró un perfil de seguridad favorable sin infecciones graves ni nuevas recaídas después de una mediana de tratamiento de 2 años⁴.

Ocrelizumab es una terapia supresora de células B relacionada que ha ganado atención como la primera terapia aprobada por la FDA para EMPP y también está aprobada para RRMS. Es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado contra CD20. Los efectos secundarios incluyen el riesgo de infecciones y reacciones a la infusión, y en los ensayos se observó un mayor riesgo de cáncer de mama. Se dosifica a 600 mg IV cada 6 meses⁴.

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra CD52p células que agota ciertos linfocitos. Los efectos se mantienen hasta 1 año después del tratamiento. Al agotar los linfocitos T y B, puede ayudar a "borrar" las células de memoria responsables de atacar el SNC. Un tercio de los pacientes experimentaron enfermedades autoinmunes de nueva aparición. Es posible que estas enfermedades no se presenten hasta varios años después del tratamiento, por lo que la vigilancia y el seguimiento deben continuar durante años después del tratamiento⁴.

aa.DETERIORO COGNITIVO EN LA ESCLEROSIS MULTIPLE PEDIÁTRICA

El deterioro cognitivo (DC) ocurre en aproximadamente 40 a 60% de los pacientes adultos con esclerosis múltiple; no es excepcional al inicio de la enfermedad, y aumenta con el tiempo. El hallazgo de que el DC también puede afectar a sujetos con EM pediátrica es relativamente reciente. Se ha estimado que el deterioro cognitivo ocurre en aproximadamente en un tercio de los casos pediátricos de esclerosis múltiple en comparación con aproximadamente la mitad o más en pacientes adultos. Las tasas de deterioro cognitivo en pacientes pediátricos con EM son generalmente consistentes a pesar de las variaciones en las medidas y la definición de deterioro y los grupos de comparación. Las áreas de disfunción involucradas con mayor frecuencia incluyen la integración visomotora, la atención y el aprendizaje y, en algunos estudios, el lenguaje⁶.

Se realizó una primera cohorte de pacientes investigados sistemáticamente con una batería neuropsicológica incluía a diez niños con EM. Se administraron pruebas para evaluar la inteligencia general, el lenguaje receptivo y expresivo, la atención, la memoria visual, el funcionamiento académico y el funcionamiento ejecutivo. Se encontró que todos los niños reprobaron al menos una prueba, y algunos niños mostraron deficiencias en la mayoría o en todas las áreas. El déficit fue más grave en los niños que eran más jóvenes en el momento del diagnóstico de EM y que tenían una enfermedad de mayor duración. La gravedad de la EM fue baja, lo que sugiere que el DC es independiente de la discapacidad física⁵.

Se evaluaron la atención, el lenguaje, la memoria, las funciones visoespaciales y motoras en una cohorte de 37 pacientes con una edad media de 14,8 años y una EDSS media de 1,5. Un total de 13 pacientes (35%) mostró DC, definido por un desempeño deficiente en al menos dos pruebas. Usando el criterio menos restrictivo de fracaso en una sola prueba, 22 pacientes mostraron un DC leve (59%). La atención se vio afectada en el 29,7% de los sujetos, el lenguaje también se vio frecuentemente afectado, con deterioro en la denominación en el 18,9% de los casos y lenguaje receptivo deficiente en el 13,5%; el recuerdo tardío se vio afectado en el 18,9% de los pacientes. Se diagnosticaron trastornos afectivos en seis pacientes, DC correlacionado con EDSS, número de recaídas, edad de inicio, duración de la enfermedad. La aparición de DC en EMP se investigó más a fondo en una cohorte de 63 pacientes que se compararon con 57 controles sanos demográficamente emparejados. Se evaluaron las siguientes áreas cognitivas: funcionamiento cognitivo global, aprendizaje verbal y recuerdo diferido, aprendizaje visoespacial y recuerdo diferido, atención sostenida, razonamiento abstracto, lenguaje expresivo y lenguaje receptivo. Cinco pacientes con inicio de EM antes de los 10 años (8 %) exhibieron un DC de 70 y 17 (28 %) puntuaron entre 70 y 89⁵.

Los criterios para DC significativo (fallo en al menos 3 pruebas) se cumplieron en 19 pacientes, mientras que 32 pacientes (53%) fallaron en al menos dos pruebas.. El DC se predijo por el nivel de DC y no se relacionó con la edad, el sexo, las recaídas en los 1 o 2 años anteriores, la EDSS, la fatiga y la depresión. En cuanto a la inteligencia general, la menor edad de inicio predijo una puntuación de DC más baja⁵.

En resumen, el DC ocurre en una alta proporción de casos con EMP, aumentando en frecuencia y gravedad después de un seguimiento a corto plazo. Las funciones alteradas con frecuencia variable son: atención, lenguaje (receptivo, fluidez verbal, denominación), funciones visoespaciales y motoras, memoria espacial, funciones ejecutivas y razonamiento abstracto. La fatiga y los trastornos afectivos están asociados, pero no correlacionados con DC⁵.

Debido al papel crucial de la mielina en la optimización del mecanismo de aprendizaje y procesamiento de la información, las lesiones desmielinizantes durante la maduración del SNC en las vías involucradas en la cognición son una causa importante de DC. La memoria visoespacial, la atención, las funciones ejecutivas y el lenguaje están fuertemente involucrados en el desempeño cognitivo

y académico, afectando actividades como escuchar instrucciones largas, organización de tareas no estructuradas, generación de ideas novedosas, velocidad de procesamiento eficiente, organización de estrategias cognitivas y conductuales⁵.

Es probable que la disfunción cognitiva durante el desarrollo biológico y psicológico implique un deterioro de las estructuras cognitivas necesarias para futuras adquisiciones de logros académicos y estrategias cognitivas. La aparición de un déficit funcional además de un daño estructural es sugerida por los datos de resonancia magnética, que muestran que el daño cerebral es menos grave y la capacidad para compensar el daño es mayor en pacientes pediátricos que en adultos con EM. Este hallazgo también es sugerido por estudios clínicos que muestran que EMP tiene un deterioro físico menos grave en comparación con la EMA con una duración de la enfermedad similar, ya que los pacientes con EMP alcanzan una discapacidad moderada o grave después de un intervalo más largo, aproximadamente 10 años después. Es posible que los niños y adolescentes activen mecanismos compensatorios que limitan la extensión de la IC durante la evolución a largo plazo de la enfermedad: para verificar este tema, será importante tener datos a largo plazo sobre el DC de los pacientes con EMP⁵.

La Red de EM Pediátrica de EE. UU. es un grupo de nueve centros en todo el país, financiado por la Sociedad Nacional de EM y dedicado a la atención clínica y la investigación para pacientes con EM pediátrica. Este es el primer informe de la Red sobre cambios longitudinales en el funcionamiento cognitivo de una cohorte que ha recibido evaluaciones neuropsicológicas en serie⁶.

Los participantes se sometieron a pruebas neuropsicológicas de referencia entre las edades de 8 y 18 años y cumplieron con los criterios para un diagnóstico de EM pediátrica o síndrome clínicamente aislado (CIS)⁶.

En la visita neuropsicológica basal, la edad media de inicio de los síntomas fue de $12,94 \pm 3,13$ años con un rango de 3,15 a 16,81 años. La duración media de los síntomas en la primera visita fue de $1,56 \pm 1,93$ años con un rango de 0,09 a 9,27 años. Discapacidad neurológica medida por la Escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) fue una puntuación media de 1,25 con un rango de 0 a 3,5 en la visita inicial. En la visita de regreso para las pruebas neuropsicológicas de seguimiento, la mediana de la puntuación EDSS fue de 1,00 con un rango de 0 a 4,5⁶.

En conjunto, los resultados actuales indican que el deterioro cognitivo permanece relativamente estable en la EM pediátrica durante un intervalo medio de 1,65 años. La frecuencia de deterioro cognitivo en esta cohorte fue consistente con informes anteriores, involucrando las áreas esperadas de integración visomotora, aprendizaje y procesamiento de información. El hallazgo de estabilidad relativa a lo largo del tiempo fue consistente en una variedad de enfoques metodológicos para medir el cambio a lo largo del tiempo, incluidas las comparaciones a nivel grupal e individual, utilizando datos normativos basados en regresiones publicados y ajustados demográficamente, así como con puntajes ponderados⁶.

Mientras que la estabilidad cognitiva está presente en intervalos similares en la EM adulta,^{24–27} estos hallazgos difieren de los informes iniciales de una disminución significativa en la EM pediátrica. En la cohorte anterior más grande, Amato y sus colegas informaron una tasa de disminución del 75 % en un promedio de dos años. Puede ser que la duración de este estudio, una media de 1,6 años, no sea adecuada para determinar deterioro cognitivo. Sin embargo, la cohorte actual también difería de la de Amato et al. muestra en la naturaleza y severidad de los déficits de referencia. Por ejemplo, había más deterioro intelectual en su cohorte (28 %), mientras que solo un participante de nuestra cohorte tenía un coeficiente intelectual inferior a 85⁶.

Además, la batería utilizada por el grupo italiano incluía más medidas de función del lenguaje que en el estudio actual y encontró más problemas de lenguaje (en 20 a 40 % de su cohorte). Si bien incluyeron menos medidas de lenguaje, los hallazgos actuales no indicaron deterioro o deterioro del lenguaje. En cambio, utilizando los datos normativos basados en regresión ajustados demográficamente, hubo una tendencia hacia una mejora significativa en dos de las medidas basadas en el lenguaje. Una cohorte italiana también tuvo una edad más temprana de aparición de los síntomas (11,7 años frente a 12,94 años en esta cohorte) e informó que la aparición más temprana estaba relacionada con un mayor riesgo de deterioro cognitivo, similar a un informe anterior de Banwell y Anderson. No encontramos que la edad de inicio de los síntomas estuviera relacionada con el deterioro cognitivo o el riesgo de deterioro. Sin embargo, esta cohorte incluía relativamente pocos de estos pacientes de inicio más joven (n = 8 o 11,9% con inicio antes de los 10 años). Otras características clínicas también pueden explicar los hallazgos discrepantes; lamentablemente, no se dispuso de datos clínicos adicionales para incluir en los análisis de nuestra cohorte⁶.

Nuestros hallazgos de niveles más bajos de disminución son consistentes con los hallazgos informados por Till y colegas en una muestra canadiense. Llegaron a la conclusión de que había una ausencia más notable de ganancias esperadas en las tareas a lo largo del tiempo en comparación con un grupo de control emparejado que también recibió evaluaciones repetidas⁶.

Otra limitación del estudio actual es que relativamente pocos descriptores clínicos del estado de la enfermedad estaban disponibles para relacionarlos con los hallazgos neuropsicológicos. Por ejemplo, con los datos limitados disponibles sobre el uso de tratamientos modificadores de la enfermedad (TME), no fue posible examinar con precisión este predictor clínico potencial. Es de destacar que los estudios longitudinales italianos y canadienses informaron tasas igualmente altas de uso de TME para sus muestras (88% y 81%, respectivamente), pero difirieron en los hallazgos de deterioro cognitivo. Más importante aún, el enfoque de esta investigación no se dirigió hacia el papel de TME en el rendimiento cognitivo. Para responder con precisión al papel de los DMT en la prevención del deterioro cognitivo, se debe utilizar un diseño prospectivo con la recopilación del uso detallado de DMT¹⁰.

El estudio también estuvo limitado por las medidas de funcionamiento cognitivo incluidas para los análisis. Si bien administramos medidas que eran representativas de una batería clínica general, la inclusión de medidas adicionales habría proporcionado una evaluación más completa del funcionamiento a nivel individual. Específicamente, la inclusión de pruebas adicionales de funcionamiento del lenguaje habría facilitado la comparación con la muestra italiana con sus hallazgos de deterioro del lenguaje. Finalmente, la interpretación de los datos neuropsicológicos con respecto al impacto en la vida real siempre está limitada en ausencia de resultados funcionales. Los estudios futuros deben incluir medidas del rendimiento escolar y el informe de los padres¹⁰.

bb.PRUEBAS DE INTELIGENCIA

El interés en las pruebas de inteligencia surgió en la segunda mitad del siglo XIX. Sir Francis Galton desarrolló la primera prueba de inteligencia (Kaufman, 2000b) y es considerado el padre del movimiento de evaluación. Galton teorizó que, puesto que la gente asimila información a través de los sentidos, las personas más inteligentes deben tener los sentidos mejor desarrollados. Se interesó en el estudio de superdotados. El historial científico de Galton lo llevó a desarrollar tareas que pudiera medir con precisión. Se trataba de tareas sensoriales y motoras, que a pesar de ser muy confiables, finalmente tuvieron una validez limitada como medidas de la compleja estructura de la inteligencia¹¹.

Alfred Binet y colaboradores desarrollaron tareas para medir la inteligencia de los niños en las escuelas públicas de París poco después de fines del siglo XIX (Binet & Simon, 1905). Desde el punto de vista de este autor, tareas sencillas como las de Galton no discriminaban entre adultos y niños, además de que no eran lo suficientemente complejas como para medir el intelecto humano. A diferencia de las tareas sensoriomotoras de Galton, las de Binet se orientaban principalmente al lenguaje y enfatizaban el juicio, la memoria, la comprensión y el razonamiento¹¹.

En la revisión de 1908 de esta escala, Binet (Binet & Simon, 1908) incluyeron niveles de edad que iban de los 3 a los 13 años; en su siguiente revisión en 1911, la escala Binet-Simon se extendió a una edad de 15 años e incluyó cinco pruebas para adultos sin escolaridad (Kaufman, 1990)¹¹.

Lewis Terman (1916) adaptó y tradujo la escala Binet-Simon para usarse en EUA. La prueba de Binet también fue adaptada por otros estadounidenses (p. ej. Goddard, Kuhlmann, Wallin & Yerkes). Muchas de las adaptaciones de la prueba de Binet se hicieron de traducciones prácticamente palabra por palabra; sin embargo, Terman tuvo tanto la visión de adaptar la prueba francesa a la cultura estadounidense y la sensibilidad y paciencia de obtener una muestra de estandarización cuidadosa de los niños y adolescentes estadounidenses (Kaufman, 2000b). La Stanford-Binet de Terman y sus revisiones (Terman & Merrill, 1937, 1960) se convirtió en la prueba de CI más popular en EUA por casi 40 años. La última edición de la Stanford-Binet— Escalas de Inteligencia de Stanford-

Binet-Quinta Edición (SB5; Roid, 2003)— es un testimonio de su continua popularidad y longevidad en el campo de la evaluación intelectual¹¹.

La evaluación de niños se extendió rápidamente a la evaluación de adultos cuando EUA se incorporó a la Primera Guerra Mundial en 1917 (Anastasi & Urbina, 1997). Los militares necesitaban un método que les permitiera seleccionar a los oficiales y ubicar a los reclutas, así que Arthur Otis (uno de los alumnos graduados de Terman) ayudó a desarrollar una prueba de CI de aplicación grupal que tenía un contenido verbal muy similar a las tareas de Stanford-Binet. Ésta recibió el nombre de *Army Alpha*. Se desarrolló una prueba de aplicación grupal que consistía de reactivos no verbales (*Army Beta*) para evaluar a los inmigrantes con poco manejo del inglés. Por último, los psicólogos del ejército desarrollaron el Examen de Escala de Desempeño del Ejército (*Army Performance Scale Examination*), de aplicación individual, para evaluar a quienes simplemente no podían ser examinados de forma válida con las pruebas de aplicación grupal *Alpha* o *Beta* (o de quienes se sospechaba que se fingían enfermos). Muchas de las tareas no verbales incluidas en el *Beta* y en el examen individual tenían nombres (p. ej., Figuras incompletas, Ordenamiento de dibujos, Dígitos y Laberintos) que resultan familiares para los psicólogos de hoy en día¹¹.

David Wechsler se volvió un colaborador importante en el campo de la evaluación a mediados de la década de 1930. La aproximación de Wechsler combinó sus fuertes habilidades clínicas y su entrenamiento estadístico (en Inglaterra fue alumno de Charles Spearman y Karl Pearson) y con su vasta experiencia en las pruebas, la cual obtuvo como examinador en la Primera Guerra Mundial. En 1946, se desarrolló la Forma II de la Wechsler-Bellevue, y la Escala Wechsler de Inteligencia para Niños (WISC; Wechsler, 1949) fue una extensión posterior a la Forma II que cubría el rango de edad de 5 a 15 años. A la larga, el WISC se volvió una de las pruebas usadas con más frecuencia para medir el funcionamiento intelectual¹¹.

El test de WISC-IV es una excelente prueba para la exploración de las capacidades cognoscitivas. En España constituye claramente un test de primera elección para valorar la inteligencia (Muñiz y Fernández-Hermida, 2010). La corrección es en general sencilla, tiene una buena adaptación a la población española y es un test de reciente publicación y tipificación¹⁰. Esta escala utiliza rangos de puntuaciones estándar, percentiles, puntuaciones escalares y equivalentes a edad, todas ellas medidas estadísticas que permiten una extrapolación a la curva de distribución normal de las puntuaciones de acuerdo a la curva de Bell; las puntuaciones obtenidas en este estudio se graficaron a través de puntuaciones estándar, de acuerdo al siguiente rango: muy superior >130 puntos, superior de 120 a 129 puntos, promedio alto de 110 a 119 puntos, promedio 90 a 109 puntos, promedio bajo 80 a 89 puntos, límite 70 a 79 puntos y extremadamente bajo 69 y menos¹¹

Entre los puntos fuertes de la prueba cabe citar su mayor sustento conceptual en línea con los actuales estudios jerárquicos de la inteligencia introduciendo el análisis de la inteligencia cristalizada, el de la inteligencia fluida, el procesamiento visual, y el procesamiento de información, especialmente de las habilidades de Memoria de

Trabajo y de Velocidad de Procesamiento. Así, la versión actual se organiza en torno a cuatro grandes índices que representan habilidades intelectuales generales (Comprensión verbal y Razonamiento perceptivo) y habilidades de procesamiento cognoscitivo (Memoria de Trabajo y Velocidad del Procesamiento). Esta organización de habilidades excluye la clásica y dicotómica clasificación de la inteligencia y también excluye la identificación del tercer factor o Distractibilidad, que queda subsumido entre las habilidades de Memoria de Trabajo y de Velocidad de procesamiento. En los índices de Comprensión Verbal y de Razonamiento Perceptivo se ha eliminado tanto la influencia de la velocidad de respuesta como el énfasis concedido a los aprendizajes. El énfasis otorgado a la velocidad como indicador cognoscitivo queda relegado a las pruebas que conforman el índice de Velocidad de Procesamiento y a la prueba de Cubos¹⁰.

Otro de los avances del test es que además de permitir el análisis de las habilidades en relación a los grupos normativos, en función de la edad, ofrece pautas muy claras para analizar las habilidades en términos intraindividuales. En este sentido, permite contrastar los distintos tipos de índices entre sí, bien sea en relación al referente muestral de edad, o bien al nivel de aptitud alcanzado, y también permite identificar las debilidades y fortalezas específicas de un sujeto, con distintas posibilidades comparativas (en función de la media global del sujeto, o de las medias específicas de Comprensión verbal y de Razonamiento perceptivo, y a distintos niveles de confianza)¹⁰.

Entre los puntos débiles cabe destacar los siguientes: El test, en esta versión, es menos sensible a las dificultades de aprendizaje: las pruebas de Información y Aritmética, han quedado relegadas a pruebas optativas, que completan la interpretación de los índices de Comprensión verbal y Memoria de Trabajo, respectivamente, pero que no los configuran. Los clínicos echan en falta las pruebas de Historietas y Rompecabezas, que permitían analizar la inteligencia visuo-espacial y favorecían la observación de respuestas de perseveración y reacciones frente a la frustración. Se ha criticado que la Memoria de trabajo sólo incluya tareas auditivas (números, letras y problemas aritméticos) y que no incluya tareas de tipo no verbal, tales como span de golpes (como la prueba del xilófono del McCarthy), o memoria espacial (como en el K-ABC). También se ha criticado que la prueba de Conceptos no satura adecuadamente en ninguno de los índices, aunque la versión española ofrece, en general, datos muy consistentes al respecto. Finalmente destacar la crítica de que el test es excesivamente redundante, en el sentido de que hay demasiadas pruebas centradas en el análisis de la inteligencia general, algunas muy cuantitativas, y que se han marginado otros aspectos del funcionamiento intelectual¹⁰.

En Psicología Clínica es un instrumento imprescindible en el diagnóstico del retraso mental (discapacidad intelectual), trastornos de aprendizaje, trastornos del espectro autista, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, etc. Así como en numerosos casos de diagnóstico diferencial. Es también un test necesario en cualquier supuesto de evaluación neuropsicológica (traumatismos craneoencefálicos, infecciones del sistema nervioso central, déficits neurocognitivos

tras el tratamiento de un tumor cerebral o una leucemia linfoblástica aguda etc). También es de uso habitual en el contexto educativo, en cuanto que permite conocer la capacidad intelectual global, así como capacidades generales y un perfil específico, y es un instrumento importante para basar una intervención educativa. Finalmente también es imprescindible en el contexto forense dado su reconocido prestigio y su excelente validez y fiabilidad¹⁰.

El WISC-IV (Wechsler Intelligence Scale for Children, fourth edition) consta de 15 pruebas que se organiza en cuatro índices (comprensión verbal, razonamiento perceptual, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento) con un coeficiente intelectual total. El constructo de inteligencia subyacente a la prueba define que las capacidades cognitivas se organizan de forma jerárquica con aptitudes específicas vinculadas a distintos ámbitos cognitivos¹⁰.

El índice de Comprensión verbal (CV) expresa habilidades de formación de conceptos verbales, expresión de relaciones entre conceptos, riqueza y precisión en la definición de vocablos, comprensión social, juicio práctico, conocimientos adquiridos y agilidad e intuición verbal. Costa de cinco pruebas: Semejanzas (S) analiza la capacidad de abstraer y generalizar a partir de dos conceptos dados; Vocabulario (V) analiza el conocimiento léxico, la precisión conceptual y la capacidad expresiva verbal; Comprensión (C) mide razonamiento y juicio social frente a la solución de problemas cotidianos; Información (I) evalúa la capacidad de adquirir, conservar y recuperar conocimientos adquiridos y Adivinanzas (Ad) mide las habilidades para integrar información, generar conceptos alternativos y condensar información. Las dos últimas pruebas son optativas o no-necesarias para la obtención del índice^{10,11}.

El índice de Razonamiento Perceptivo (RP) expresa habilidades prácticas constructivas, formación y clasificación de conceptos no-verbales, análisis visual y procesamiento simultáneo. Costa de cuatro pruebas: Cubos (CC) mide habilidades de análisis, síntesis y organización viso-espacial, a tiempo controlado; Conceptos (Co) mide la formación de conceptos y categorías a partir de material visual; matrices (M) analiza¹⁰.

2. ANTECEDENTES

El deterioro cognitivo (DC) ocurre en aproximadamente 40 a 60% de los pacientes adultos con esclerosis múltiple; no es excepcional al inicio de la enfermedad, y aumenta con el tiempo. El hallazgo de que el DC también puede afectar a sujetos con EM pediátrica es relativamente reciente. Se ha estimado que el deterioro cognitivo ocurre en aproximadamente en un tercio de los casos pediátricos de esclerosis múltiple en comparación con aproximadamente la mitad o más en pacientes adultos. Las tasas de deterioro cognitivo en pacientes pediátricos con EM son generalmente consistentes a pesar de las variaciones en las medidas y la definición de deterioro y los grupos de comparación. Las áreas de disfunción involucradas con mayor frecuencia incluyen la integración visomotora, la atención y el aprendizaje y, en algunos estudios, el lenguaje⁶.

No se conoce bien cuáles son las causas de las alteraciones cognitivas en la EM. Las diferentes zonas lesionales que se han relacionado con el deterioro cognitivo incluyen la sustancia blanca (SB), la sustancia gris (SG) cortical, el hipocampo y la sustancia gris profunda⁷.

La lesión desmielinizante y la pérdida axonal son características de la patología de la sustancia blanca en la EM y probablemente contribuyen significativamente al deterioro cognitivo irreversible de la enfermedad. Si bien estas lesiones de SB pueden aparecer en cualquier parte del neuroeje, su distribución no es aleatoria, siendo común la afectación periventricular, en el centro semioval y en el cuerpo calloso. Las lesiones subcorticales derivadas de la enfermedad de pequeño vaso pueden imitar la distribución de las observadas en la EM y, de hecho, pueden compartir algunas características histopatológicas y algunas manifestaciones cognitivas, como la reducción de la velocidad de procesamiento de la información y las dificultades de atención y concentración. Así pues, la participación de SB en la EM podría tener un efecto clínico similar al de la enfermedad de pequeño vaso, dada la superposición de las lesiones de ambos procesos⁸.

En los últimos años diversos estudios han puesto de manifiesto que, fuera de las lesiones desmielinizantes, la mielina en la SB de pacientes con EM presenta un espectro de cambios patológicos que van desde la sustancia blanca de apariencia normal (SBAN) hasta la sustancia blanca difusamente anormal (SBDA). Las alteraciones en la SBAN detectadas en RM no convencionales se correlacionan más con la atrofia cerebral, la discapacidad y el deterioro cognitivo que la propia carga lesional en pacientes con EM¹¹.

El término deterioro cognitivo subcortical implica una desconexión entre las estructuras corticales y subcorticales, que no existe realmente en la EM. Además, existe una amplia variabilidad en la presentación clínica de deterioro cognitivo en la EM y esta presentación no siempre encaja en el concepto del deterioro cognitivo subcortical. Como hemos comentado previamente, el deterioro cognitivo en la EM se presenta con mayor frecuencia como alteración de la velocidad de procesamiento de la información, así como alteración de la memoria inmediata y retardada. También pueden alterarse la fluidez verbal y la función ejecutiva (Chiaravalloti and

DeLuca, 2008). En definitiva, y de manera sintética, puede decirse que el deterioro cognitivo en la EM se caracteriza por la afectación de múltiples dominios, pero que es especialmente relevante a nivel del procesamiento de la información, la función ejecutiva, el aprendizaje y la memoria a largo plazo, y las habilidades visuoperceptivas. Por el contrario, las funciones de atención básica, así como las habilidades verbales esenciales (denominación y comprensión) no suelen verse afectadas, como tampoco suele estarlo el nivel de inteligencia, entendida ésta como una medida global de la capacidad de entendimiento, razonamiento y pensamiento abstracto del sujeto¹¹.

Aunque la duración de la enfermedad y la discapacidad física no predicen la presencia de deterioro cognitivo, sí parece existir una relación con el tipo y tiempo de la enfermedad, incluso desde el diagnóstico. Todos los estudios apoyan el concepto de que el deterioro cognitivo en la EM es progresivo, con poca evidencia de mejoría. Ninguna característica resultó ser predictiva de empeoramiento de la función cognitiva, salvo la presencia de deterioro cognitivo al inicio del estudio. Aunque se sabe que el deterioro cognitivo progresa de una forma insidiosa, se ha demostrado que la aparición de lesiones inflamatorias agudas o de brotes puede acelerar el curso de la alteración de la función cognitiva¹¹.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La esclerosis múltiple de inicio en la edad pediátrica al igual que la de adultos puede desencadenar daño irreversible si no se inicia tratamiento de forma oportuna, sin embargo, actualmente no se tiene información clara o reportes sobre como la EMP puede alterar las funciones cognoscitivas en esta población ya que existen pocos registros que brinden esta información, por lo tanto es necesario contar con una evaluación validada y que pueda aplicarse a la población pediátrica para determinar cuáles son los dominios o áreas de mayor afección desde el inicio de la enfermedad. Es por esto que la pregunta de investigación que se propone responder con esta investigación es la siguiente:

¿Cómo es la evaluación de las funciones neuropsicológicas con escala WISC-IV en una cohorte de pacientes pediátricos mexicanos con Esclerosis Múltiple?

4. JUSTIFICACIÓN

El deterioro cognitivo puede tener un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes con esclerosis múltiple (EM), y este impacto podría ser incluso más importante que el asociado con el deterioro físico. Además, como resultado del deterioro cognitivo puede afectar las perspectivas profesionales del paciente en un futuro llevándole a pasar dificultades económicas considerables en muchos casos. Puede ser complicado detectar el deterioro cognitivo en una consulta neurológica, que generalmente cuenta con un periodo de tiempo limitado. Además que la evaluación del deterioro cognitivo requiere generalmente de herramientas de precisión manejadas por personal altamente calificado.

El test de WISC-IV es una prueba validada en México, además de ser una excelente prueba para la exploración de las capacidades cognoscitivas que se aplica a población de 6 años 0 meses a 16 años 11 meses, lo que es imprescindible para el protocolo en estudio, lo que ayudaría a interpretar de forma confiable las habilidades cognoscitivas de la cohorte de estudio y de esta manera evidenciar la correlación entre la esclerosis múltiple pediátrica y el deterioro cognitivo cuando la enfermedad se presenta.

Esta prueba tiene mayor sustento conceptual en línea con los actuales estudios jerárquicos de la inteligencia introduciendo el análisis de la inteligencia cristalizada, el de la inteligencia fluida, el procesamiento visual, y el procesamiento de información, especialmente de las habilidades de Memoria de Trabajo y de Velocidad de Procesamiento. Así, la versión actual se organiza en torno a cuatro grandes índices que representan habilidades intelectuales generales (Comprensión verbal y Razonamiento perceptivo) y habilidades de procesamiento cognoscitivo (Memoria de Trabajo y Velocidad del Procesamiento). Esta organización de habilidades excluye la clásica y dicotómica clasificación de la inteligencia y también excluye la identificación del tercer factor o Distractibilidad, que queda subsumido entre las habilidades de Memoria de Trabajo y de Velocidad de procesamiento. En los índices de Comprensión Verbal y de Razonamiento Perceptivo se ha eliminado tanto la influencia de la velocidad de respuesta como el énfasis concedido a los aprendizajes. El énfasis otorgado a la velocidad como indicador cognoscitivo queda relegado a las pruebas que conforman el índice de Velocidad de Procesamiento y a la prueba de Cubos.

5. HIPÓTESIS

H0: Las funciones neuropsicológicas evaluadas a través de la escala WISC-IV en niños con esclerosis múltiple son normales.

H1: Las funciones neuropsicológicas evaluadas a través de la escala WISC-IV en niños con esclerosis múltiple son anormales

6. OBJETIVOS

a. OBJETIVO GENERAL

Analizar las funciones neuropsicológicas en los pacientes con esclerosis múltiple pediátrica a través de la escala WISC-IV.

b. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-Evaluar cuáles son las características demográficas de los pacientes con esclerosis múltiple.

-Evaluar cuáles son los fármacos modificadores de enfermedad utilizados en los niños con esclerosis múltiple.

-Evaluar con es la escala de discapacidad (EDSS) de los niños con esclerosis múltiple.

-Identificar el número de bolos de metilprednisolona que han requerido los pacientes con esclerosis múltiple.

c. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

7. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Es una investigación ambielectiva, con un estudio transversal, analítico y descriptivo. Se considera una población con características determinadas en un periodo de tiempo para identificar y analizar resultados con esclerosis múltiple y aplicación de la prueba WISC-IV.

a) POBLACION DE ESTUDIO

Pacientes pediátricos con diagnóstico de esclerosis múltiple en el servicio de neurología pediátrica en el periodo comprendido de 2009 a 2022 que se les hayan aplicado la prueba WISC-IV durante el presente estudio.

b) UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes pediátricos con diagnóstico de esclerosis múltiple en el servicio de neurología pediátrica en el periodo comprendido de 2009 a 2022.

c) TIEMPO DE EJECUCION

Los investigadores consideran, que una vez aprobado el presente proyecto, su ejecución se desarrollará en un tiempo aproximado de 3 meses

8. ESQUEMA DE SELECCIÓN

a. DEFINICION DE GRUPO CONTROL

Cada caso será su mismo control: la aplicación de las pruebas neuropsicológicas con la escala WISC-IV será en una sola aplicación.

b. DEFINICION DEL GRUPO A INTERVENIR

Derechohabientes que estén adscritos al servicio de Neurología pediátrica con diagnóstico de Esclerosis Múltiple y acepten la aplicación de WISC-IV.

c. CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes y sus expedientes clínicos atendidos por el servicio de Neurología pediátrica durante el periodo comprendido de 2009 al 2022 con diagnóstico de esclerosis múltiple y aquellos que se les aplique la escala WISC-IV

Edad de 6 años 0 meses a 16 años 11 meses.

Sexo femenino o masculino

Pacientes que acepten participar firmando consentimiento informado y asentimiento.

d. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes sin otra comorbilidad autoinmune

Pacientes que tengan fallas en la comprensión y expresión del lenguaje.

e. CRITERIOS DE ELIMINACION

Aquellos pacientes que retiren su consentimiento

9. TIPO DE MUESTREO

a. MUESTREO PROBABILISTICO

No aplica

b. MUESTREO NO PROBABILISTICO

No aplica

c. METODOLOGIA PARA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Los investigadores evaluarán al total de la población pediátrica con el diagnóstico de esclerosis múltiple aplicando la escala WISC-IV en el periodo comprendido.

d. DESCRIPCION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

	Tipo de Variable	Escala	Medida
Sexo: fenotipo del paciente	Cualitativa	Binomial	1: Hombre 2: Mujer
Edad: edades comprendidas entre 6 años 0 meses y 16 años 11 meses.	Cuantitativa	Numérica Continua	Meses cumplidos
Comprensión verbal	Cuantitativa	Numérica Continua	
Velocidad de procesamiento	Cuantitativa	Numérica Continua	
Razonamiento perceptual	Cuantitativa	Numérica Continua	
Memoria de trabajo	Cuantitativa	Numérica Continua	
Coeficiente intelectual	Cuantitativa	Numérica Continua	

e. TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR

Se realizará la búsqueda de información en expedientes electrónicos en el sistema SIAH de los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple adscritos al servicio de Neurología Pediátrica que tengan la edad entre 6 años 0 meses y 16 años 11 meses, así mismo se aplicará la escala WISC-IV con la supervisión del área de neuropsicología e investigación clínica de este CMN "20 de Noviembre"
Se realizará una llamada telefónica para contactar a los padres de los pacientes, y a través de ella se dará una cita para aplicación de la escala WISC-IV en la consulta externa con un tiempo promedio aproximado de 60 minutos.

f. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva en variables que describan una curva de normalidad media, DS y varianza, moda y mediano, en variables cualitativas mediana, frecuencias, rangos, valores minimos y máximos.

Estadística inferencial, pruebas no paramétricas, Chi cuadrada y T student según corresponda con las correcciones necesarias según el número de personas estudiadas.

Si es necesario se realizará regresión logística.

10. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se apegará a los lineamientos establecidos en el REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, artículo 13 y 14, Título segundo, capítulo 1; y a la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki. Según Ley de Salud de riesgo mínimo. Requiere carta de consentimiento informado y de asentimiento.

a. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio transversal, analítico, que requiere consentimiento informado, de acuerdo al artículo 23, Título segundo, Capítulo 1 REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

b. CONFLICTO DE INTERESES

Declaramos no tener conflicto de intereses.

c. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

El presente estudio no emplea muestras biológicas.
No se realizará ningún procedimiento médico invasivo.
No se administrará ningún medicamento o sustancia

11. RECURSOS

a. RECURSOS HUMANOS

Dr. José Antonio Venta Sobero, Jefe del servicio y médico adjunto de Neurología Pediátrica

Dra. Silvia García. Maestra en Ciencias, Neuróloga y jefe del servicio de Investigación clínica.

Dra. Lilia Joya Laureano Dra. Aura Lucía Moreno Bernal

Dr. Limber Ley Barrios, residente de segundo año de Neurología Pediátrica del CMN "20 de Noviembre". Recolección de datos, análisis estadístico, redacción, resultados y discusión

b. RECURSOS MATERIALES

Computadora personal

Software SPSS

Material de Papelería

Expediente Electrónico SIAH del CMN "20 de Noviembre"

Prueba WISC-IV

c. RECURSOS FINANCIEROS

Los propios de los investigadores

d. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Elaboración de protocolo	Entrega y Revisión de protocolo	Recolección de datos	Análisis Estadístico	Entrega de Resultados
Mayo 2022					
Junio 2022					
Julio 2022					
Ago 2022					
Sep. 2022					

12. RESULTADOS ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES

Tesis de posgrado de Neurología Pediátrica del médico residente Limber Ley Barrios.

13. APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO

Crear una base de datos con los resultados obtenidos con base a la aplicación de la prueba WISC-IV y de esta manera tomar en cuenta la valoración neuropsicológica de los pacientes con esclerosis múltiple y su repercusión.

14. PERSPECTIVAS

Crear una base de datos con los resultados obtenidos con base a la aplicación de la prueba WISC-IV y de esta manera tomar en cuenta la valoración neuropsicológica de los pacientes con esclerosis múltiple y su repercusión.

15. DIFUSION

Se buscará difusión de los resultados por medio de cartel o presentación oral en el congreso de la Academia Mexicana de Neurología, se buscará publicación de los resultados en revista indexada

16.RESULTADOS

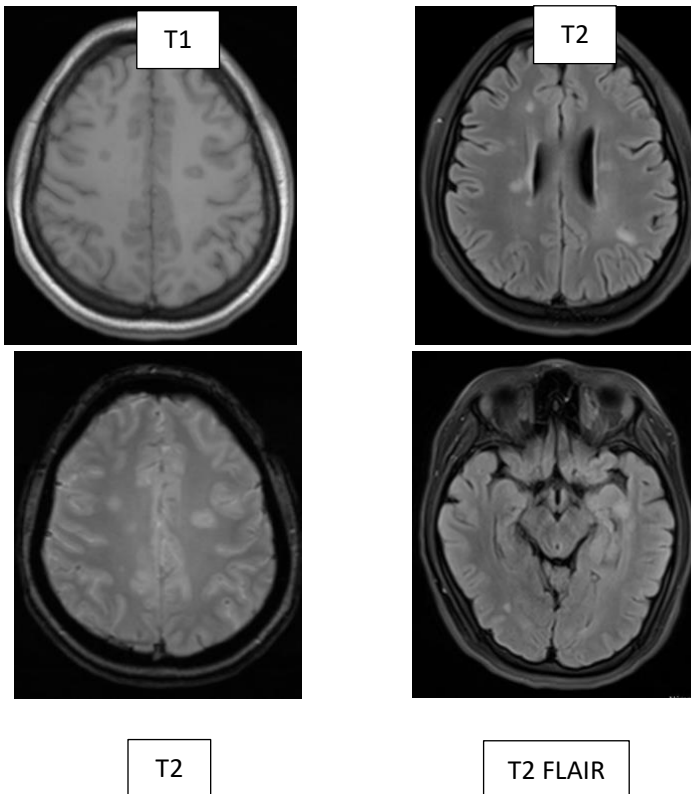
RFS, paciente 1, femenino de 17 años de edad con resultados y puntuaciones de comprensión verbal 94, ejecución 91, comprensión verbal 100, organización perceptual 82, memoria de trabajo 82 y velocidad perceptual 99, con un cociente intelectual total de 93; sin observaciones durante la aplicación de la prueba. Cabe destacar que la paciente de acuerdo a la curva de Bell, la puntuación obtenida en las áreas de memoria de trabajo y organización perceptual están en criterios de riesgo para caer en una deficiencia, manteniendo el resto de los parámetros en el rango promedio, su cociente intelectual promedio para su edad.

Análisis cualitativo:

Su capacidad intelectual dentro de la norma con una adecuada habilidad verbal para el manejo de conceptos y abstracción y síntesis, adecuadas habilidades práctico constructivas, ligera baja en la capacidad de focalizar la atención y dificultades en la coordinación ojo-mano y para retener y manejar información mentalmente.

Resonancia Magnética de cerebro 16/02/22:

Surcos y cisuras con discreto aumento de su profundidad de predominio frontotemporal bilateral, sistema ventricular supratentorial con aumento de sus dimensiones. Imágenes intra axiales supra e infra tentoriales redondas hipointensas en T1, hiperintensas en T2 y FLAIR, con efecto T2 en secuencia de difusión y ecogradiante, sin alteraciones a nivel subcortical, frontotemporal bilateral y parietal izquierda, periventriculares a nivel frontotemporal bilateral, tálamo derecho con extensión a región insular del mismo lado, brazo posterior de capsula interna izquierda, hemisferio cerebeloso derecho. Estructuras de tallo cerebral sin alteraciones. Tras la administración de medio de contraste en secuencia T1 con supresión grasa presentan escaso reforzamiento anómalos en los diferentes compartimientos de neuroeje.



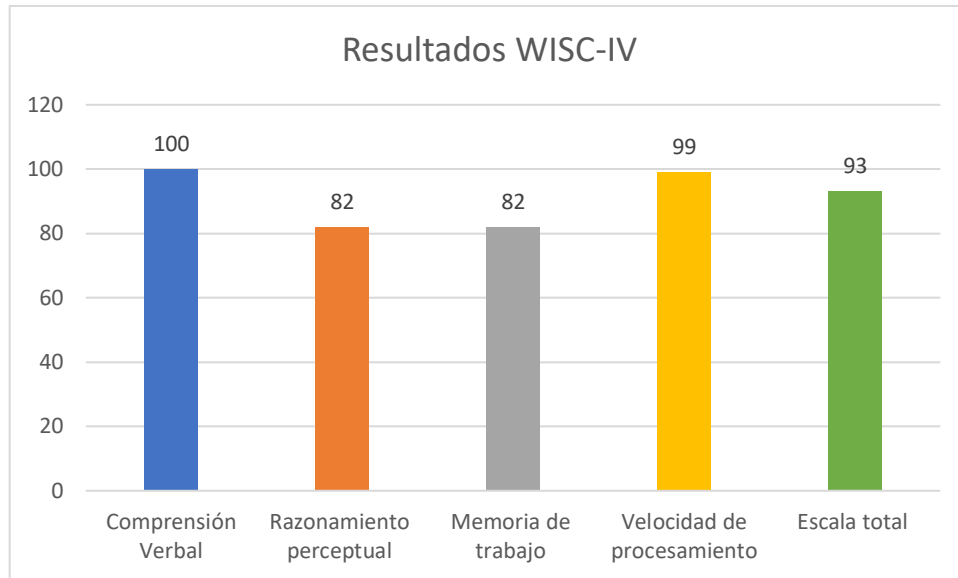


Figura 1.

JMSC, Paciente 2, femenino de 15 años de edad, con resultados y puntuaciones que reportaron comprensión verbal 87, razonamiento perceptual 73, memoria de trabajo 74, velocidad de procesamiento 85, cociente intelectual total 75, sin observaciones durante la aplicación de la prueba. En este caso la paciente cursa con diversas áreas que caen en áreas border line para caer en una deficiencia principalmente el razonamiento perceptual, la memoria de trabajo con un cociente intelectual total de 75 que cae en el border line.

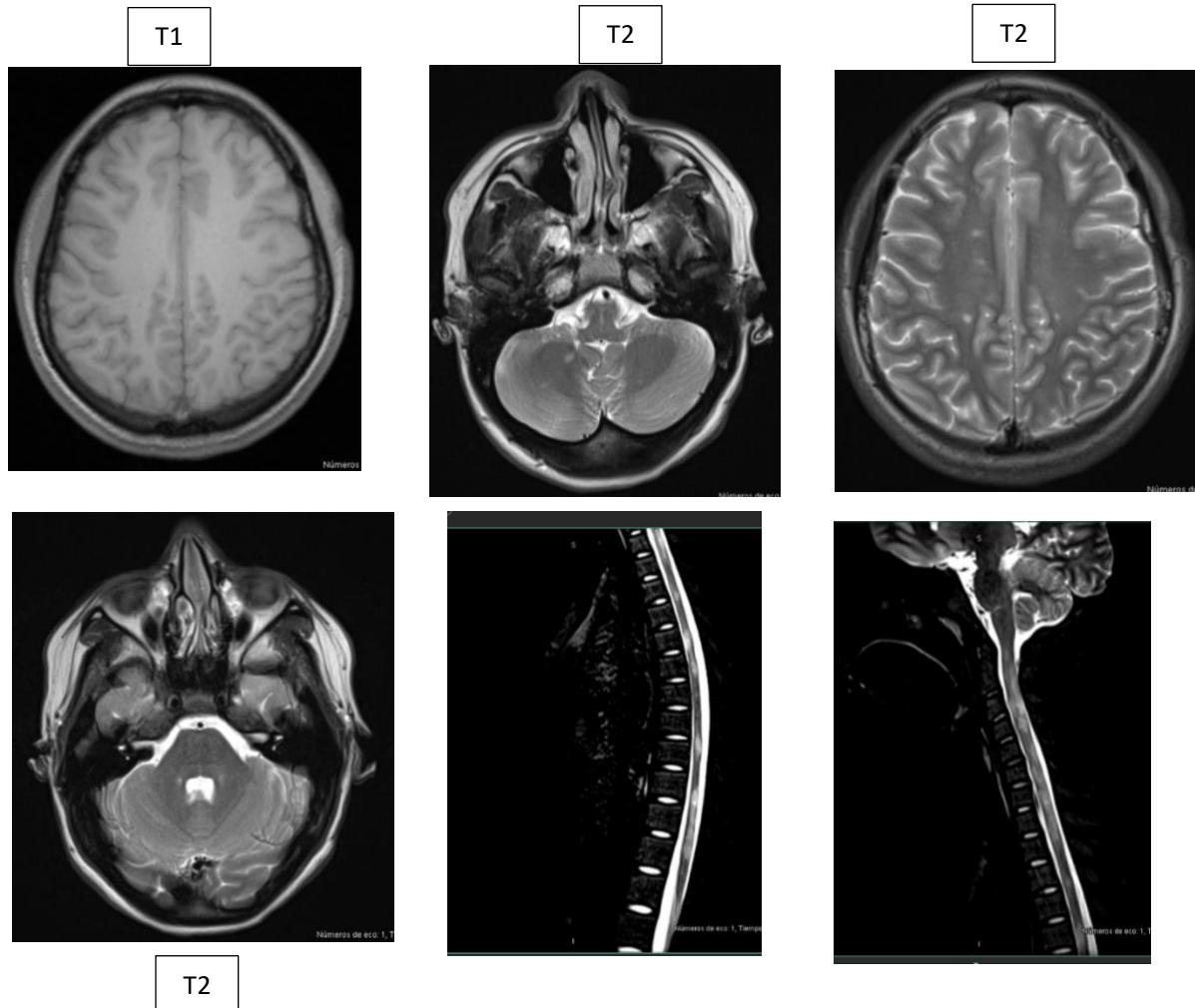
Análisis cualitativo

La capacidad intelectual ligeramente debajo de la norma con importantes dificultades para el manejo de las habilidades prácticas constructivas, formación y clasificación de conceptos no verbales para la retención y almacenamiento de información y operar mentalmente con ella, ligeras dificultades en la coordinación ojo-mano.

Resonancia magnética de cerebro 29/09/22:

Sistema ventricular supra e infratentorial con dimensiones conservadas, imágenes intra axiales supra e infratentoriales ovoideas isointensas en T1, hiperintenso en T2 y FLAIR en cuerpo calloso en su rodilla, cuerpo y esplenio, sustancia blanca subcortical y periventricular a nivel fronto-temporo-parietal bilateral, puente, pedúnculo cerebeloso medio y hemisferio cerebral bilateral.

Hiperintensidad a nivel de segmento intra-orbitario de nervio óptico izquierdo. Neuroeje con múltiples lesiones intramedulares algunas confluentes localizadas a nivel de C2-T2-T3-4, T5-6, T8-9, T10-12, reforzamiento nodular moderado a nivel de T6



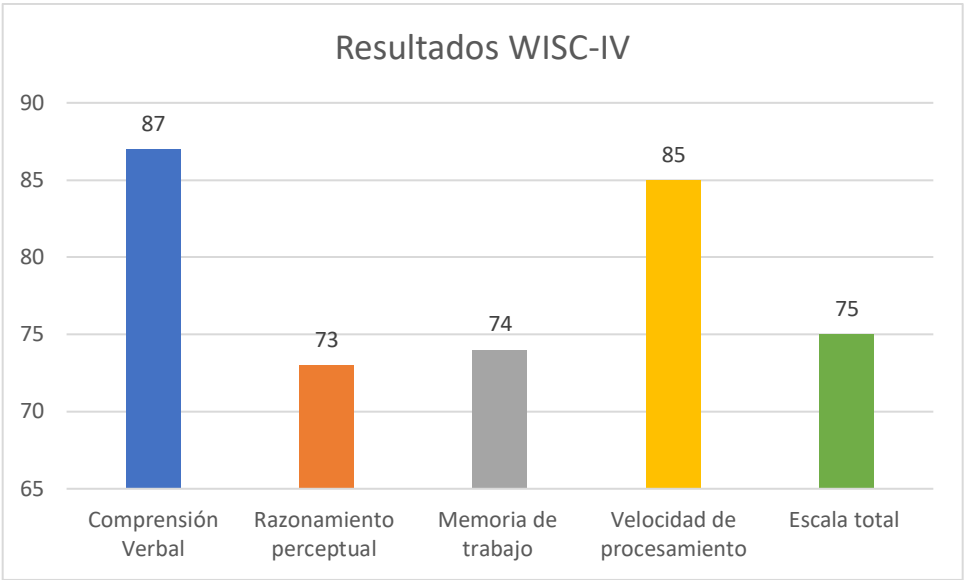


Figura 2.

KNBG paciente 3, femenino de 13 años de edad, con resultados y puntuaciones en comprensión verbal 96, razonamiento perceptual 86, memoria de trabajo 99, velocidad de procesamiento 91, con un cociente intelectual total de 90, sin observaciones durante la aplicación la prueba. En este caso la paciente muestra en todas las áreas puntuaciones promedio de acuerdo a su edad.

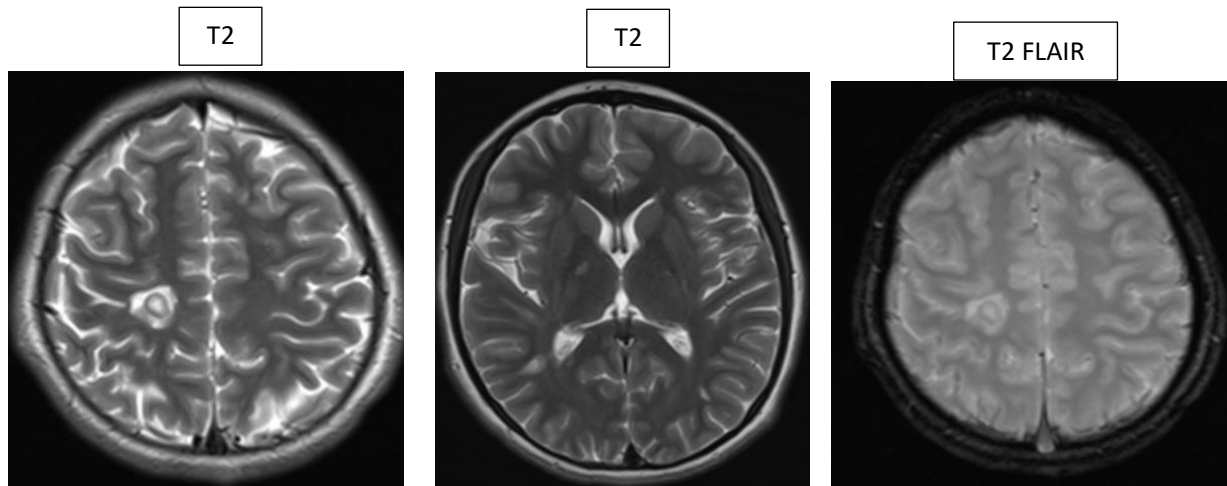
Análisis cualitativo:

La capacidad intelectual dentro del promedio con dificultades leves en las habilidades práctico, constructivas, formación y clasificación de conceptos no verbales y en la capacidad de focalizar la atención y dificultad en la coordinación ojo mano.

Buena capacidad para operar con información mentalmente y para la formación de conceptos verbales y de abstracción y síntesis.

Resonancia magnética de cerebro 10/11/2022:

Imágenes intraaxiales supratentoriales ovaladas y redondeadas a nivel periventricular y subcortical de predominio frontotemporal bilateral comportándose de predominio hiperintenso en T2 y FLAIR e hipointenso en T1, capas de menor calibre en su interior isointensas al parénquima cerebral. Otra imagen de menores dimensiones a nivel de brazo posterior de capsula interna derecha. Cuerpo caloso con calibre e intensidad de señal sin alteraciones. Hemisferios cerebelosos y estructuras de tallo cerebral con intensidad de señal homogénea. Hallazgos compatibles por imagen con lesiones desmielinizantes supratentoriales (variante Baló) sin lesiones activas al momento del estudio.



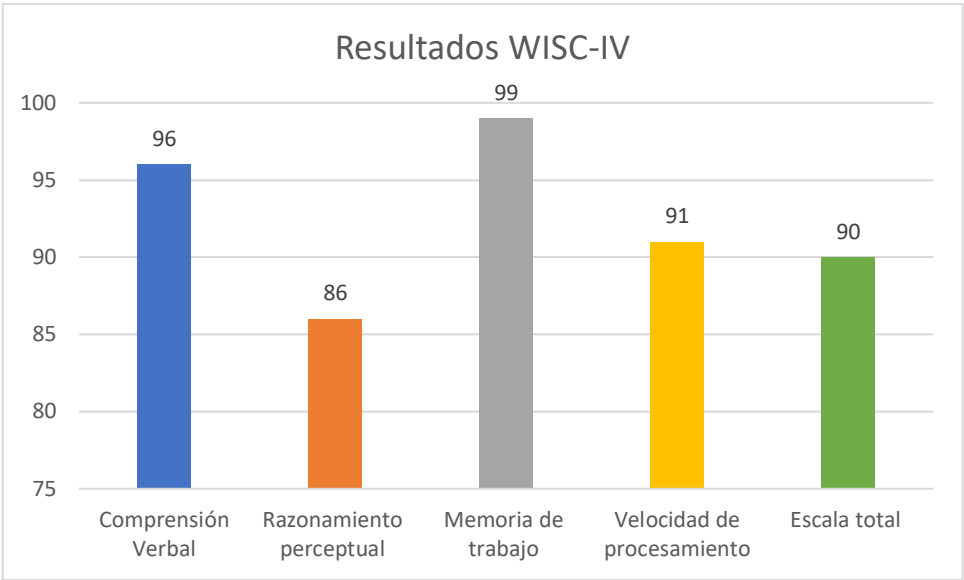


Figura 3.

MFMS paciente 4, femenino de 13 años de edad, con resultados y puntuaciones que reportan comprensión verbal 85, razonamiento perceptual 57, memoria de trabajo 65, velocidad de procesamiento 50, cociente intelectual total 58, sin observaciones durante la aplicación de la prueba. En esta paciente muestra áreas en el rango de deficiencia que afectan a la memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y razonamiento perceptual que incluso da como resultado un cociente intelectual como deficiente para su edad con un total de 58 puntos.

Análisis cualitativo:

La capacidad intelectual ligeramente de la norma con importantes dificultades en las áreas práxico constructivas, formación y clasificación de conceptos no verbales, análisis visual, procesamiento simultáneo para focalizar la atención y explorar órdenes y discriminar información visual con rapidez y eficacia, dificultades de la coordinación ojo-mano, dificultades para la capacidad de retención y almacenamiento de la información y operar mentalmente esa información, regula habilidad de formación de conceptos verbales de abstracción y síntesis.

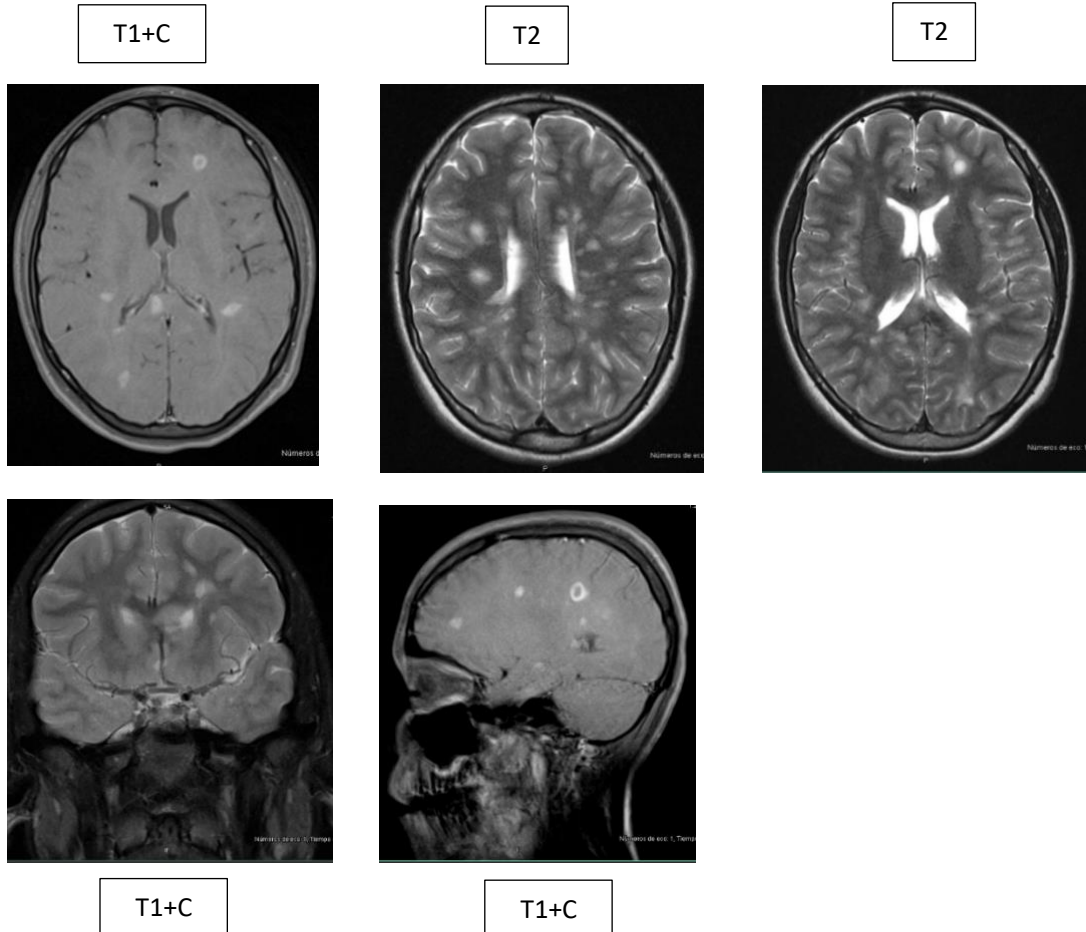
Resonancia magnética de cerebro 22/09/2021:

Disminución de volumen cortico subcortical frontoparietal bilateral, sistema ventricular supratentorial de diámetros aumentados, presencia de múltiples imágenes intraaxiales supra e infratentoriales, redondas y ovoideas que se comparten de predominio de predominio eso e hipointenso de T1, hiperintenso en T2 Y FLAIR a nivel de todo el trayecto del cuerpo caloso, corona radiada, sustancia blanca periventricular con extensión subcortical a nivel frontotemporo parietal bilateral, región insular derecha, puente, pedúnculo cerebeloso medio bilateral y hemisferio cerebeloso derecho.

Hiperintensidad en T2 FS con hiperintensidad a nivel de nervio óptico izquierdo en su segmento intraorbitario. Reforzamiento de aspecto anular a nivel subcortical parietal derecho.

Neuroeje con hiperintensidad intramedular a la altura de T7-8 en secuencia T2.

Conclusiones: lesiones desmielinizantes supra e infratentoriales y en nervio óptico izquierdo con lesión activa, disminución de volumen cortico subcortical frontoparietal, lesión desmielinizantes intramedular dorsal, sin lesión activa al momento del estudio.



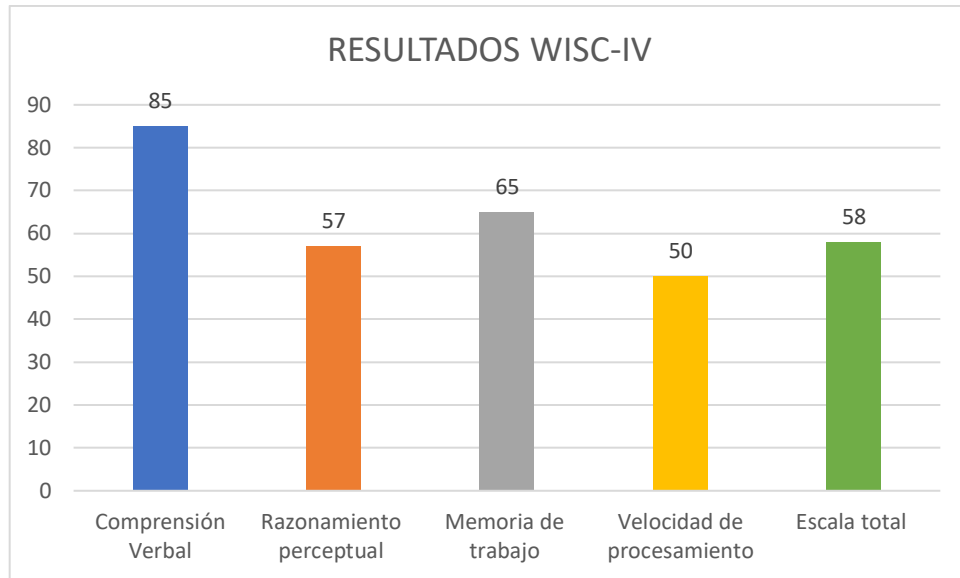


Figura 4.

JEPF paciente, masculino de 15 años de edad, con resultados y puntuaciones que reportan comprensión verbal 102, razonamiento perceptual 86, memoria de trabajo 83, velocidad de procesamiento 88, cociente intelectual total 88; las observaciones con ineficiencias personales y dotación intelectual normal. En este caso, todas las áreas evaluadas caen en el rango promedio de acuerdo a las puntuaciones estándar para su edad.

Análisis Cualitativo:

La inteligencia en rango normal pero se observa un funcionamiento por debajo de la normal por alteraciones en las habilidades prácticas constructivas, formación y clasificación de conceptos no verbales, análisis visual, dificultad en la retención y almacenamiento de información para operar mentalmente con ella bajo atención, ligera dificultad para ordenar información visual o de la coordinación ojo mano. Se observa muy buena capacidad para la formación de conceptos verbales y de abstracción y síntesis.

Resonancia magnética de cerebro:

Surcos y cisuras con aumento de su profundidad de predominio frontoparietal, sistema ventricular supratentorial con aumento de sus dimensiones.

Múltiples lesiones intraaxiales ovoideas que se comportan isointensas en T1, hiperintensas en T2 y FLAIR, restricción a la difusión con reforzamiento de tipo nodular. Se encuentran localizadas a nivel de esplenio de cuerpo caloso, subcortical frontal bilateral, periventriculares de predominio frontoparietal bilateral, occipital izquierda.

Estructuras de fosa posterior y tallo cerebral con intensidad de señal sin alteraciones.

Conclusiones: lesiones desmielinizantes supratentoriales con lesión activa a nivel frontal derecho.

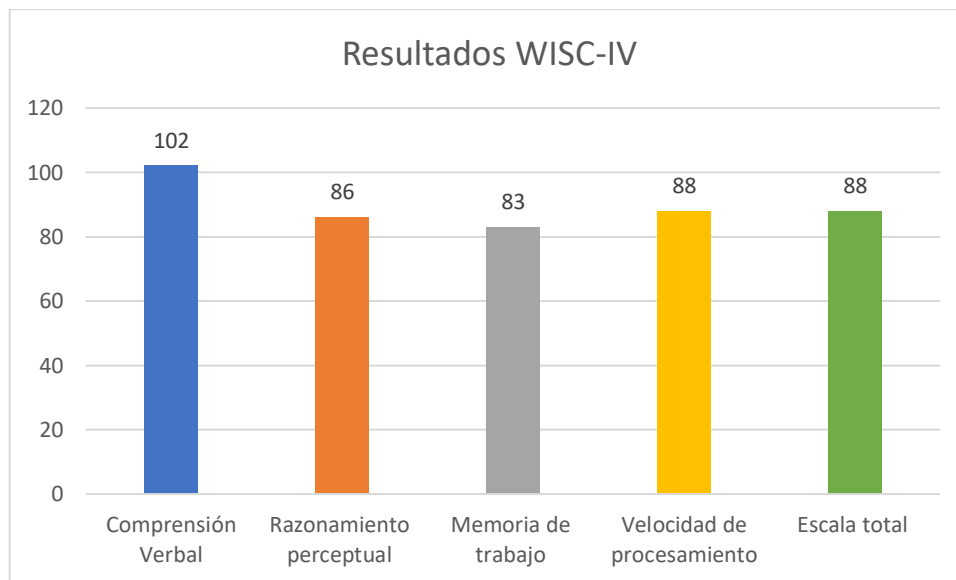


Figura 5.

CORRELACIÓN DE PACIENTES Y ESCALAS DE PUNTUACION

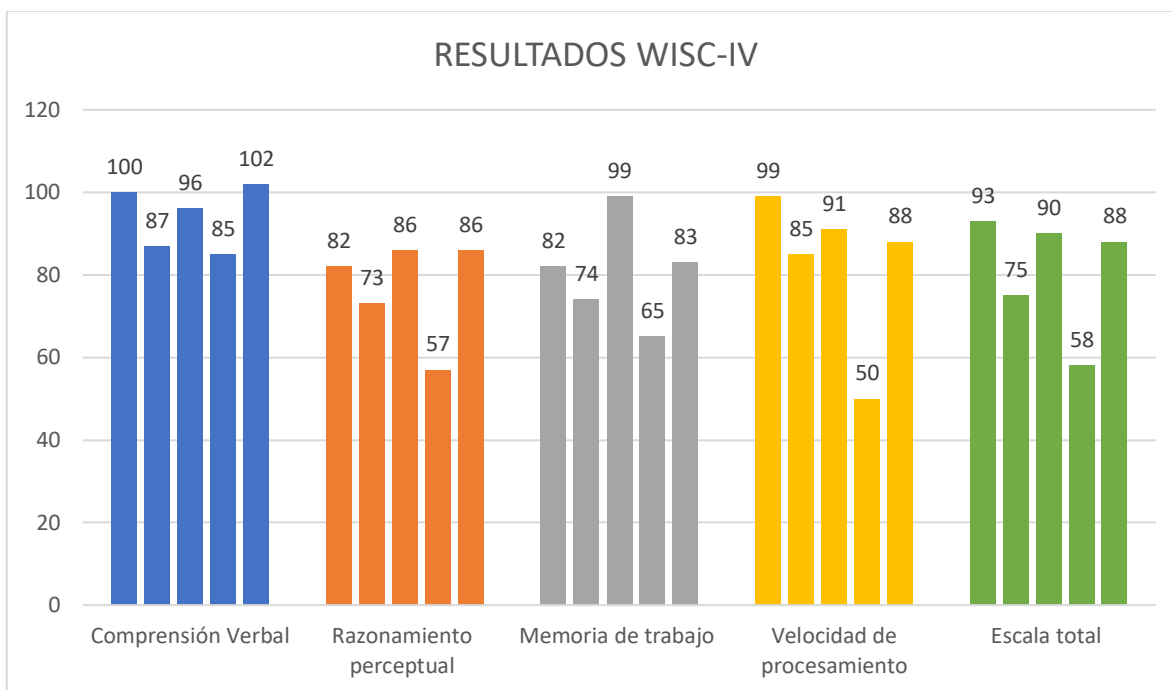


Figura 6.

Tabla 1. Relación de pacientes, lesiones cerebrales en estudio de imagen, puntuaciones WISC-IV y variedad de esclerosis múltiple.

No	Edad	Sexo	EM	Lesiones en SNC			WISC-IV
				Supratentoriales	Infratentoriales	Neuroeje	
1	17	F	RR	SB frontotemporal bilateral, parietal izquierdo, tálamo derecho y brazo posterior de capsula interna	-----	-----	CV: 100 RP:82 MT:82 VP: 99 PT: 93
2	15	F	SP	Cuerpo calloso (rodilla cuerpo y esplenio), sustancia blanca subcortical y periventricular fronto-temporo-parietal bilateral. Puente, pedúnculo cerebeloso medio	-----	-----	CV: 87 RP:73 MT:74 VP: 85 PT: 75
3	13	F	RR	Frontotemporal bilateral, brazo posterior de capsula interna derecha-	-----	-----	CV: 96 RP:86 MT:99 VP: 91 PT:90
4	13	F	RR	Disminución de volumen corticosubcortical frontoparietal bilateral, sistema ventricular de diámetros aumentados, cuerpo calloso, corona radiada, sustancia blanca periventricular, pedúnculo cerebeloso medio bilateral, nervio óptico intraorbitario	Hemisferio cerebeloso derecho	T7-T8	CV: 85 RP: 57 MT: 65 VP: 50 PT: 58
5	15	M	SP	Surcos y cisuras con aumento de su profundidad de predominio frontoparietal bilateral, sistema ventricular con aumento de sus dimensiones, esplenio de cuerpo calloso, subcortical frontal bilateral, periventricular frontoparietal bilateral y occipital izquierda	-----	-----	CV: 102 RP:86 MT:83 VP: 88 PT:88

Tabla 1.-CV: Comprensión verbal, RP: razonamiento perceptual, MT: memoria de trabajo, VP: velocidad de procesamiento, PT: puntaje total, RR: Remitente recurrente, SP: secundariamente progresiva.

17. DISCUSIÓN

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad neurodegenerativa, desmielinizante, crónica, inflamatoria y con componente autoinmune del Sistema Nervioso Central que puede afectar a diferentes funciones y se caracteriza clínicamente por recaídas (exacerbaciones), remisiones y progresión de las discapacidades a lo largo del tiempo. El deterioro cognitivo puede afectar hasta el 70% de los pacientes con esclerosis múltiple, se estima que en los pacientes pediátricos se presenta en aproximadamente un tercio de los casos en comparación con alrededor de la mitad o más en pacientes adultos¹⁵.

Este estudio evaluó 5 pacientes con esclerosis múltiple en edad pediátrica con la escala de inteligencia de Wechsler (WISC-IV). Como era esperable, de acuerdo a la distribución por sexo de la enfermedad cuatro fueron mujeres, la variedad remitente recurrente se observó en la mayoría de los casos.

La escala WISC-IV, (Wechsler Intelligence Scale for Children, fourth edition) es un instrumento ampliamente validado para evaluar cognición en niños, consta de 15 pruebas que se organizan en cuatro índices (comprensión verbal, razonamiento perceptual, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento). El constructo de inteligencia subyacente a la prueba admite que las capacidades cognitivas se organizan de forma jerárquica con aptitudes específicas vinculadas a distintos ámbitos cognoscitivos¹⁰, de su confiabilidad y precisión que nos decantamos por este instrumento.

El deterioro cognitivo se ha descrito en todas las fases y subtipos de la EM, aunque es más frecuente la variedad secundariamente progresiva siendo una de las principales causas de discapacidad neurológica en adultos jóvenes y de mediana edad¹⁴. Se presupone que la disfunción cognitiva está presente en la fase inicial de la enfermedad y va progresando dependiendo de la forma de evolución; se ha documentado que el deterioro cognitivo es más prominente en las formas progresivas de la enfermedad, sin embargo, se ha observado la presencia de disminución aislada de la fluidez fonémica en pacientes con EM remitente recurrente, considerada la forma “más benigna de la enfermedad”; en los pacientes con enfermedad progresiva-todas las pruebas neuropsicológicas fueron anormales.¹⁷

Fue inesperado encontrar que en el paciente con la forma secundariamente progresiva obtuvo puntuaciones bajas únicamente en las áreas de razonamiento perceptual y memoria de trabajo, posiblemente este hallazgo sea debido a un tiempo menor de enfermedad, una plasticidad cerebral mayor particularmente en este paciente y evidentemente a que un enfermo no es representativo de un comportamiento clínico. En los pacientes con la forma remitente recurrente se observaron puntuaciones bajas, con media de 57, para razonamiento perceptual, 50 para velocidad de procesamiento, 65 para memoria de trabajo y puntuación media total 58, estos niños presentaron afectación cognitiva en niveles de déficit cognitivo leve, moderado y severo. Si bien cuatro pacientes no son representativos, si marcan una tendencia de comportamiento biológico de la afectación cognitiva, máxime que se trata de cerebros en desarrollo donde la plasticidad esperable es mayor y encontrar tan bajo rendimiento cognitivo es significativo y preocupante ya que la inexorable progresión de la enfermedad plantea un pronóstico cognitivo funcional muy pobre en edades muy tempranas de la vida lo que le imprime mayor grado de severidad a esta enfermedad cuando inicia en edades pediátricas.

Ghezzi y colaboradores^{16,17} una primera cohorte de pacientes investigados sistemáticamente que incluyó a 10 niños, fueron realizadas pruebas para evaluar la inteligencia general, lenguaje receptivo y expresivo, atención, memoria visual, funcionamiento académico y funcionamiento ejecutivo; observaron que los niños no pasaron al menos una prueba y algunos mostraron deficiencias en la mayoría o en todas las áreas; el déficit fue más grave en niños de menor edad al momento del diagnóstico de esclerosis múltiple lo cual fue atribuido a mayor duración de la enfermedad en virtud que la gravedad de la enfermedad fue baja en estos pacientes; esta observación planteó que el deterioro cognitivo sea independiente de la discapacidad física en niños con esclerosis múltiple^{5,14,16}.

En esta investigación encontramos las áreas mayormente afectadas en los niños fueron: razonamiento perceptual, memoria de trabajo que se ubicaron en límites inferiores de normalidad. Se evaluaron 5 áreas: comprensión verbal, razonamiento perceptual, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y escala total; 2 niños tuvieron afección de 2 o más áreas, una niña con puntuaciones total limítrofe, en la otra paciente del sexo femenino se reportó mayor involucro por afectación en 3 áreas y su puntuación total en rangos de deficiencia leve a moderada. Los niños de más de 12 años presentaron mayor afectación en concordancia con otros investigadores^{7,10}.

Una revisión sistemática y metaanálisis realizados sobre los datos de 47 estudios (4460 pacientes) que incluyeron pacientes pediátricos y adultos mostraron que los pacientes con Esclerosis Múltiple primaria progresiva presentaban un deterioro moderado o superior en todos los dominios cognitivos que los pacientes con la forma remitente-recurrente; las diferencias se observaron en los déficits de aprendizaje verbal, velocidad de procesamiento y memoria verbal¹⁷. Aunque las diferencias entre ambas formas pueden explicarse por una duración más larga de la enfermedad asociada a una mayor carga de lesiones y discapacidad más grave, fue notable que fueron similares en cuanto a la tasa de neurodegeneración e intensidad de la atrofia cerebral.

A diferencia de lo reportado, en este estudio, la variedad remitente recurrente fue la que más repercusión cognitiva ocasionó en nuestros pacientes, tal vez en relación a que las regiones cerebrales afectadas fueron estratégicas y/o áreas que contribuyeron a disminuir la optimización de los mecanismos de aprendizaje y procesamiento de la información; adicionalmente de debe considerar que las lesiones desmielinizantes en las vías involucradas de la cognición durante la maduración del SNC ocasionan un importante deterioro cognitivo, coincidiendo que en esta etapa en el desarrollo cerebral que aún no ha concluido.^{14,16}

La aparición de un déficit funcional además del daño estructural se sustenta por los cambios de resonancia magnética observados en diversas investigaciones donde se muestra que el daño cerebral suele compensarse por una mayor capacidad para subsanarlo durante la edad pediátrica⁷. Este hallazgo también fue observado por estudios clínicos que muestran que la Esclerosis Múltiple en edad pediátrica tiene un deterioro físico menos grave en comparación con la de los adultos con duración de la enfermedad similar, además los pacientes pediátricos alcanzan una discapacidad moderada o grave después de un intervalo más largo (aproximadamente 10 años) de enfermedad. Es posible que los niños y adolescentes activen mecanismos compensatorios que limitan la extensión del deterioro cognitivo durante la evolución a largo plazo de la enfermedad⁵.

De acuerdo a las lesiones obtenidas a través de la resonancia magnética, Amir Lashkari & colaboradores en su estudio donde realizaron un análisis de conectividad funcional mediante resonancia magnética, entropía, DTI y tractografía y analizaron cinco conexiones cerebrales responsables de las funciones cognitivas en pacientes con EM que incluyen las siguientes estructuras¹⁴: 1) Red de modo por defecto (DMN): Corteza prefrontal medial, corteza cingulada anterior rostral, corteza cingulada posterior, precuneus y corteza parietal lateral; 2) Atención: Tálamo (colículo superior y pulvinar), lóbulo parietal superior, giro frontal medio, giro frontal superior, giro angular y giro supramarginal; 3) Memoria verbal: Giro temporal inferior, giro occipitotemporal medio, giro temporal medio, polo temporal, giro angular y giro frontal inferior; 4) Memoria: Giro angular, giro fusiforme, lóbulo parietal superior, giro supramarginal, formación del hipocampo y giro frontal superior; 5) Memoria de trabajo visual-espacial: Región cingulada, giro frontal superior, fórnix, lóbulo parietal superior y giro supramarginal. En esta cohorte se estudiaron a 22 pacientes pediátricos en quienes observaron: disminución del volumen del cuerpo calloso y del hipocampo, del tálamo derecho/izquierdo, giro supramarginal y lóbulo parietal derecho. En cuanto a la falla en la memoria de trabajo se encontró disminución del volumen del cíngulo, giro supramarginal bilateral y fórnix, disminución de la conectividad entre la corteza cingulada con la corteza parietal lateral del hemisferio derecho y entre la corteza cingulada anterior y la corteza parietal lateral del hemisferio derecho; estos datos sugieren que la Esclerosis Múltiple indujo un daño significativo en varias regiones del cerebro involucradas en las redes cognitivas¹⁶. Se ha planteado la hipótesis de que los cambios en la conectividad están relacionados con la atrofia cerebral, el deterioro de los tractos de la sustancia blanca y la carga de lesión¹⁴.

En los pacientes de este estudio se realizó resonancia magnética ponderadas en T1, T2 y FLAIR, difusión y eco-gradiente, se observó aumento de la profundidad de los surcos en regiones frontotemporales bilaterales, cambios en tálamo, región insular, brazo posterior de la capsula interna, cuerpo calloso, en 2 pacientes hubo participación del hemisferio cerebeloso derecho. En otro, se observaron alteraciones en el cuerpo calloso (rodilla, cuerpo y esplenio), aumento del espacio subaracnoideo en las regiones fronto-temporo-parietal bilateral y en 2 pacientes cambios en el nervio óptico en su segmento intraorbitario del lado izquierdo. En la paciente que registró mayor volumen de afectación se encontró disminución del volumen cortico-subcortical fronto-parietal, sistema ventricular supratentorial con diámetros aumentados, alteraciones del cuerpo calloso y corona radiada, así como sustancia blanca periventricular con extensión subcortical a nivel frontotemporo-parietal bilateral, región insular derecha, puente, pedúnculo cerebeloso medio bilateral y hemisferio cerebeloso derecho, lesiones a nivel de nervio óptico izquierdo (segmento intraorbitario); si bien en esta cohorte no se hizo corticografías y entropías, se pudo evidenciar importante daño en zonas que intervienen en los procesos de cognición ocasionadas por esclerosis múltiple remitente recurrente en concordancia lo ya publicado.

18. CONCLUSIONES

1. La Esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria y neurodegenerativa del sistema nervioso central infrecuente en niños
2. Todos los niños evaluados tuvieron fallas cognitivas. Los dominios más afectados fueron razonamiento perceptual en primer lugar, seguido de memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento.
3. La paciente con mayor afección clínica, más lesiones en estudio de imagen resultó con mayor alteración cognitiva.
4. Este estudio de carates cualitativo apoya la necesidad de incluir métodos de tamizaje y diagnósticos para detectar deterioro cognitivo temprano en niños con esclerosis múltiple, lo que podría permitir una intervención temprana, psicoeducación y un trabajo específico con los enfermos y sus familias.
5. Es un reto diagnóstico y de investigación comprender mediante estudios de imagen especializados, cómo se interrelacionan las redes estructurales y funcionales y cómo la enfermedad puede alterar o dañar las relaciones entre varias regiones dentro de diferentes redes cerebrales para poder explicar las alteraciones cognitivas presentadas en este estudio, desafío que también enfrentamos.

Limitaciones y fortalezas

La mayor limitación de esta investigación es el número pequeño de enfermos incluidos, pese a ello consideramos de relevancia que la evaluación cognitiva fue detallada y analizada en su individual asociación a las manifestación elocuentes de la enfermedad neurológica subyacente y a los estudios de imagen por resonancia magnética que ofrecen la posibilidad de un análisis cualitativo más profundo y detallado de cada caso en el entendido de lo infrecuente de esta entidad en la edad pediátrica lo hace, entonces, relevante.

Prospectivas

Es necesario continuar esta línea de investigación para ampliar el conocimiento y delimitar con precisión la magnitud del problema y así implementar programas de rehabilitación cognitiva en este grupo d enfermos.

19.-ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO ESCRITO INFORMADO

Evaluación de funciones neuropsicológicas con escala WISC-IV en una cohorte de pacientes pediátricos mexicanos con Esclerosis Múltiple.

Ciudad de México., a _____ de _____ del año _____

La investigación a la que se le está invitando a participar tiene como objetivo evaluar las funciones neuropsicológicas con la escala WISC-IV en pacientes pediátricos con esclerosis múltiple y con ello presentar un proyecto de investigación para obtener un registro en esta población, que de acuerdo a las leyes de este país se considera como un estudio e riesgo mínimo.

Para esta prueba, se le realizará una escala WISC-IV que consta de una serie de reactivos o preguntas que el paciente deberá contestar con una duración aproximada de 60 minutos en el área de la consulta externa en compañía del paciente y sus respectivos padres o tutores y posteriormente de esta evaluación se le proporcionará una copia de los resultados obtenidos.

Limitaciones

Esta investigación permitirá obtener datos descriptivos de la población en estudio

Informe de Resultados

La interpretación clínica de los resultados se basará en la información científica actualizada disponible, y usted podrá acceder a ella posterior a la evaluación.

Riesgos y molestias

Ninguno, ya que no habrá manipulación ni ingesta o manejo de algún producto biológico.

El estudio será realizado por personal experto.

Beneficios:

La información recabada en este estudio servirá para, en caso necesario, establecer estrategias para mitigar fallas cognitivas y además será la base para proyectos posteriores y enfatizar en el estudio neuropsicológico de pacientes pediátricos con esclerosis múltiple.

Una vez que leí la información anterior bajo la tutela y explicación de _____ investigador del proyecto "*Evaluación de funciones neuropsicológicas con escala WISC-IV en una cohorte de pacientes pediátricos mexicanos con Esclerosis Múltiple*" yo _____ he recibido la sobre el propósito, características y riesgos potenciales del estudio.

Asimismo, he tenido la oportunidad de leer la información adicional facilitada sobre la prueba y mis preguntas han sido respondidas satisfactoriamente.

Comprendo el propósito y las limitaciones de la prueba.

Entiendo que la interpretación clínica de los resultados se basará en la información científica disponible actualmente.

Acepto que en caso de identificarse hallazgos incidentales me serán informados.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados del estudio

El investigador responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier hallazgo, así como a responder cualquier pregunta y aclarar las dudas que le plantee acerca de los procedimientos que se llevará a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación en cualquier momento que lo solicite.

Los investigadores responsables han brindado la seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que se deriven de mi participación y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma absolutamente confidencial. Para cumplir lo anterior, el investigador utilizará para la creación de la base de datos (que tendrán mi información), número de identificación (NO se empleará mi nombre) para identificarme y de esa forma conservar mi anonimato. Esta información y la derivada del estudio serán manejadas únicamente por los investigadores responsables y solamente se dará a conocer a otra persona si yo lo solicito por escrito.

Datos de la Responsable a la cuales puedo comunicarme en caso de dudas o preguntas relacionadas. José Antonio Venta Sobero, Teléfono: 52005003, Dr. Limber Ley Barrios, residente de 2º año de Neurología pediátrica, correo leybarrios@me.com, teléfono 9617091781

Dr. José Antonio Venta Sobero
Responsable

(Nombre completo y firma)
Paciente o tutor

(Nombre completo y firma)
Testigo

(Nombre completo y firma)
Testigo

AVISO DE PRIVACIDAD

TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: *Evaluación de funciones neuropsicológicas con escala WISC-IV en una cohorte de pacientes pediátricos mexicanos con Esclerosis Múltiple.*

Número de registro:

El presente Aviso de Privacidad tiene como objeto informarles sobre el tratamiento que se le dará a sus datos personales cuando los mismos son recabados, utilizados y almacenados.

Investigador responsable de recabar sus datos personales, de su uso y protección:

Nombre: Dr. José Antonio Venta Sobero

Domicilio: Félix Cuevas esquina con Av. Coyoacán No. 540 CP 03100, Benito Juárez Ciudad de México

Su información personal será utilizada con la finalidad de obtener una base de datos y evaluar las funciones neuropsicológicas con escala WISC-IV con esclerosis múltiple en pacientes pediátricos, para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: nombre, edad, sexo; estos datos son considerados como sensibles de acuerdo con la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted serán tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomaran para ello serán: utilizar códigos, iniciales, número de expediente y se almacenaran en un archivo electrónico a cargo del investigador principal como base de datos.

Le aclaramos que la información de sus datos personales puede ser compartidos y manejados por personas distintas a esta institución como publicaciones o ponencias con la finalidad de coadyuvar con otras investigaciones.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida al investigador responsable: Dr. Limber Ley Barrios al teléfono personal 961 70 91781, o con la Dra. Silvia García, asesor de tesis.

DECLARACION DE CONFORMIDAD: Manifiesto estar de acuerdo con el tratamiento que se dará a mis datos personales

Nombre y firma del sujeto de investigación o paciente:

Fecha:

CARTA DE ASENTIMIENTO ESCRITO INFORMADO

Evaluación de funciones neuropsicológicas con escala WISC-IV en una cohorte de pacientes pediátricos mexicanos con Esclerosis Múltiple

Ciudad de México., a _____ de _____ del año _____

La investigación a la que se me invita es un estudio que hacen los doctores para saber sobre mi enfermedad.

Se me aplicará un cuestionario para saber la información de mis funciones neuropsicológicas para la elaboración de un trabajo de investigación.

Se realizará en el consultorio con las doctoras de neuropsicología por un tiempo aproximado de 60 minutos, en compañía de mis padres o tutores.

Esta prueba puede dar a mi doctor la información sobre la enfermedad que tengo y él me dará el mejor tratamiento.

A mis papás (tutor-es) ya les dijeron de la prueba y están de acuerdo.

Me van a realizar una serie de preguntas con actividades y juegos para evaluarme.



(SI)



(NO) quiero.

Datos de la Responsable a la cuales puedo comunicarme en caso de dudas o preguntas relacionadas.

Dr. Limber Ley Barrios, teléfono 961 70 91781, correo leybarrios@me.com José Antonio Venta Sobero, Teléfono: 52005003; Silvia García rolasil@yahoo.com.mx, Teléfono: 52005003 ext. 14609.

Dr. José Antonio Venta Sobero
Responsable

(Nombre completo y firma)
Paciente o tutor

(Nombre completo y firma)
Testigo

(Nombre completo y firma)
Testigo



GOBIERNO DE
MÉXICO



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SALUD SOCIAL DEL ESTADO
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE
NOVIEMBRE"

Dirección

Subdirección de Enseñanza e Investigación
Coordinación de Investigación

Oficio: No. 96.230.1.3.2/1700/2022

Asunto: **Protocolo Retrospectivo Aprobado**

Ciudad de México a 31 de agosto del 2022

Dr. José Antonio Venta Sobero
Responsable del Proyecto
Servicio Neurología Pediátrica
Presente.

Se hace de su conocimiento que el protocolo de investigación titulado: **"Evaluación de funciones neuropsicológicas con escala WISC-4 en una cohorte histórica de pacientes con Esclerosis Múltiple.** El cual ha sido evaluado como **protocolo retrospectivo y/o sin riesgo** en sesión conjunta por los comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad locales quienes lo han aprobado y ha quedado registrado en el Departamento de Investigación dependiente de la Dirección Médica con Folio: **337.2022**

Donde funge como responsable del trabajo de investigación de fin de curso del servicio **Neurología Pediátrica** del residente: **Dr. Limber Ley Barrios** lo que a partir de esta fecha podrá iniciar la investigación y **deberá** cumplir cabalmente con lo estipulado en la Ley General de Salud en materia de Investigación en seres humanos.

Así mismo deberá entregar a esta Coordinación de forma trimestral el **"Formato de Seguimiento"** donde se consignen los avances de la investigación en cuestión. De la misma manera en el mismo formato al término de la investigación se deben de incluir los resultados y conclusiones del mismo, para poder dar por concluida la investigación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo y lo invito a seguir en el camino de la investigación en salud

ATENTAMENTE

Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación

c.c.p.- Minuta Coordinación de Investigación.
PMT/yfc*

Av. Félix Cuevas No. 540 Col. Del Valle. C.P. 03229, Alcaldía Benito Juárez Ciudad de México CDMX
Teléfono: 52005003 Extensión: 14465 www.issste.gob.mx



20.-BIBLIOGRAFÍA

1. Read Alroughani, Alexey Boyko. Pediatric Multiple sclerosis: a review. BMC Neurology: 2018;2-8.
2. R. Dobson, G. Giovannoni. Multiple Sclerosis: a review. Revista Europea de Neurología. 2019; 26-40.
3. Daniel S. Reich, Claudia F., Peter Calabresi. Multiple Sclerosis. The New England Journal of Medicine. 2018; 378:169-180.
4. Megan Langille, Alice Rutatangwa, Carla Francisco. Advances in Pediatric. 2019; 209-229.
5. A. Ghezzi, B. Goretti, E. Portaccio. Cognitive impairment in pediatric multiple sclerosis. Neurology Science. 2010, 31:215-218.
6. Gonzalo Barraza, Kumaran Deiva, Beatrice Husson. Imaging in Pediatric Multiple Sclerosis. Clinical Neuroradiology. 2021: 31:61-71
7. Anita Belman, Lauren Krupp, Cody Olsen. John Rose. Characteristics of Children and Adolescent with Multiple Sclerosis. Pediatrics. 2016; 138:1-10.
8. Pedro Aguilar, Raul Castillo. Manuel Ceballos. Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes del ISSSTE. Medicina Interna de México. 2019;35:732-771.
9. Anna Jeong, Denise Oleske. Epidemiology of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Systematic Review of the Literature. Journal Of Child Neurology. 2019; 1-8.
10. Conde Peñalver. Evaluación del test WISC-IV. Consejo General de Colegios Oficiales de Psicólogos. 2018
11. Dawn P. Flanagan, Alan Kaufman. Claves para la Evaluación con WISC-IV 2ª edición. Manual moderno. 2017
12. Monica Margoni. Francesca Rinaldi, Paola Perini. Therapy of Pediatric Onset Multiple Sclerosis: State of the Art, Challenges, and Opportunities. Frontiers of Neurology. 2021; 12:1-8
13. Mike Watjjes, Olga Ciccarelli. Brenda Banwell. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. The Lancet, Neurology. 2021; 20:653-67.

14. Lashkari A, Davoodi-Bojd E, Fahmy L, Li L, Nejad-Davarani SP, Chopp M, Jiang Q, Cerghet M. Impairments of white matter tracts and connectivity alterations in five cognitive networks of patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021.
15. Lisbet Marstrand, Ole Osterberg, Trine Walsted. Brief International cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS): A Danish validation study of sensitivity in early stages of MS. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2020.
16. Amir Lashkari, Esmaeil Davoodi-Bojd, Lara Fahmy. Deterioro de los tractos de sustancia blanca y alteraciones de la conectividad en cinco redes cognitivas de pacientes con esclerosis múltiple. *Clínicas de Neurología y Neurocirugía*, 2021.
17. Magdalena Oset, Mariusz Stqasiolek, Mariola Matysiak. Cognitive dysfunction in the early stages of multiple sclerosis-How much and how important?. *Current Neurology and Neuroscience reports*, 2020.