



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

CORRELACIÓN DEL GRADO DE DISCAPACIDAD EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE  
MEDIDA POR LA ESCALA DE DISCAPACIDAD EXTENDIDA DE  
KURTZKE CON SUS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,  
RADIOLÓGICAS E INMUNOLÓGICAS.

T E S I S  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN :

**Neurología Pediátrica**

P R E S E N T A :

DR. FERNANDO EDUARDO AYALA VALENZUELA

TUTOR DE TESIS

DRA. LETICIA MUNIVE BAEZ



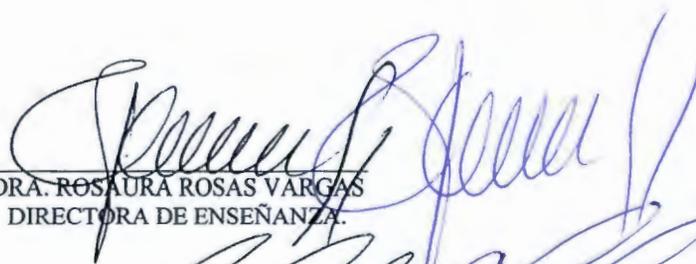
MÉXICO, D.F.

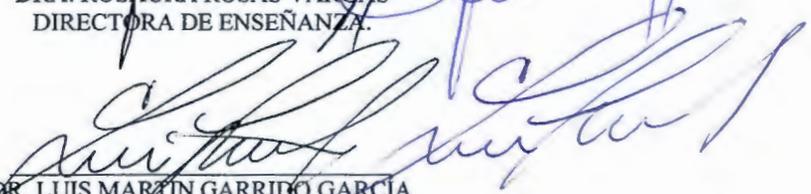
2013

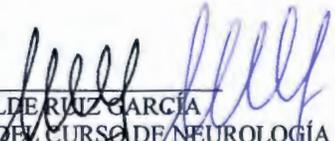


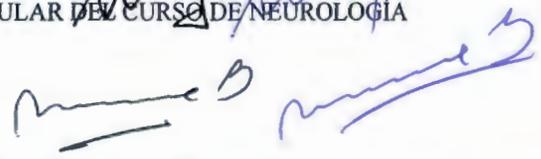
TITULO DE LA TESIS

CORRELACIÓN DEL GRADO DE DISCAPACIDAD EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE MEDIDA POR LA ESCALA DE  
DISCAPACIDAD EXTENDIDA DE KURTZKE CON SUS CARACTERÍSTICAS  
CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS E INMUNOLÓGICAS.

  
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA.

  
DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO.

  
DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA  
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA

  
DRA. LETICIA MUNIVE BAEZ  
TUTORA DE TESIS.

  
MAESTRA EN CIENCIA MARÍA LUISA DÍAZ GARCÍA  
TUTORA METODOLÓGICA.



## **AGRADECIMIENTOS:**

*Quiero agradecer a mi hermosa compañera y amor de mi vida, quien me ha apoyado en todo los momentos cruciales de la misma y quien me da fuerzas e inspiración para todos los días ser una mejor persona.*

*A mis maestros especialmente a la Dra. Leticia Munive Baez y la Dra. Matilde Ruiz García por todo su apoyo en la realización de este proyecto, así como en tantos otros que han enriquecido mi formación profesional y a quienes no tengo palabras para agradecer todo el apoyo brindado en el transcurso de estos años.*

*A mi familia por su amor y apoyo brindado de forma incondicional.*

*A mis compañeros y amigos que me facilitaron estos años en formación y de quienes siempre conté con su apoyo.*

*Por último, pero no menos importante, a los niños del Instituto Nacional de Pediatría por permitirme aprender con ellos y enseñarme a siempre ver el lado positivo de la vida.*

# INDICE

1. RESUMEN .....	1
2. MARCO TEÓRICO	
Introducción .....	3
Manifestaciones clínicas .....	3
Historia Natural de Esclerosis Múltiple .....	4
Diagnóstico .....	5
Discapacidad por Esclerosis Múltiple .....	6
Factores pronósticos relacionados al grado de discapacidad en EM .....	6
3. JUSTIFICACIÓN .....	8
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	9
5. OBJETIVOS GENERALES .....	9
6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	9
7. MATERIAL Y MÉTODOS .....	10
8. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	10
9. MÉTODO .....	10
10. DETERMINACIÓN DE LAS VARIABLES .....	11
11. DESCRIPCIÓN DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	15
12. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	15
13. RESULTADOS	
Género .....	16
Nivel socioeconómico .....	17
Manifestaciones clínicas .....	17
Estudios diagnósticos .....	19
Recaídas .....	20
Hallazgos en resonancia magnética .....	22
Adherencia terapéutica .....	22
Grado de discapacidad .....	23
14. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	25
15. DISCUSIÓN .....	26
16. CONCLUSIÓN .....	27
17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	28
18. ANEXOS .....	31

## **1. RESUMEN ESTRUCTURADO**

### **CORRELACIÓN DEL GRADO DE DISCAPACIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE MEDIDA POR LA ESCALA DE DISCAPACIDAD EXTENDIDA DE KURTZKE CON SUS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS E INMUNOLÓGICAS.**

**Autores:** Dr. Fernando Eduardo Ayala Valenzuela, Dra. Leticia Munive Baez, Maestra en Ciencias Luisa Díaz García, Dra. Matilde Ruiz García

#### **INTRODUCCIÓN:**

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica autoinmune inflamatoria del sistema nervioso central (SNC), caracterizada por la desmielinización inflamatoria focal aguda, pérdida axonal y finalmente gliosis. La enfermedad se caracteriza por recaídas bien definidas, con recuperación completa o parcial, seguida de progresión con o sin recaídas, conduciendo a una discapacidad variable, pero generalmente severa.

Una característica de la EM es el alto grado de variabilidad en las manifestaciones clínicas y en el desarrollo de discapacidad, con el espectro total de la enfermedad, variando desde "benigna" (asintomática), hasta los casos más malignos (Fog y Linnemann, 1970; Leibowitz y Alter, 1973; Confavreux et al, 1980), que evolucionan en forma temprana a grados severos de discapacidad e incluso fallecen (4).

La escala de Kurtzke y su modificación subsecuente (Escala de Discapacidad expandida EDSS), es la escala de discapacidad utilizada y validada en pacientes con Esclerosis Múltiple (15, ver anexo 2), teniendo como fallas en su estructura, no considerar funciones cognitivas, ni aspectos emocionales. (12). La Escala de Discapacidad (rango de 0 a 10), se ha utilizado para determinar la extensión de la discapacidad neurológica

#### **OBJETIVOS GENERALES.**

Conocer cuál es grado de discapacidad que tienen los pacientes pediátricos con Esclerosis Múltiple en el Instituto Nacional de Pediatría.

Conocer si existen factores de riesgo relacionado a un nivel elevado de discapacidad en pacientes pediátricos con Esclerosis Múltiple en el Instituto Nacional de Pediatría.

#### **JUSTIFICACIÓN.**

Existen controversias en relación a los factores de riesgo asociados al tiempo de instalación y severidad de la discapacidad, siendo menor el número de estudios en población pediátrica que han intentado establecer factores de riesgo clínicos o radiológicos, lo cual ha dificultado predecir el pronóstico de los pacientes con Esclerosis Múltiple de Inicio en la Niñez.

Estudios de seguimiento hacia la edad adulta han demostrado que la Esclerosis Múltiple de inicio en la niñez tarda más tiempo en tener un grado de discapacidad moderado-severo, pero por empezar años antes de lo convencional, llegan a establecer dicha discapacidad a edades más tempranas.

En nuestro medio no se conoce cuál es el estado de discapacidad que tienen los pacientes, no se ha publicado ningún estudio en México que valore este problema, ni su correlación con las características clínicas, radiológicas o inmunológicas.

Es importante la identificación temprana de factores de riesgo para la instalación de discapacidad, para fundamentar la aplicación de un tratamiento agresivo de inmunosupresión asociado a fármacos modificadores de la enfermedad, lo cual podría permitir establecer estrategias terapéuticas oportunas para lograr una mejor calidad de vida.

#### **MÉTODO.**

Se revisaran los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple que fueron evaluados en el INP en el periodo del 1 de Enero de 1997 al 30 de Septiembre del 2011. Se analizará el estado de discapacidad inicial (al momento de presentación) y final (al momento de última revisión médica) por medio de la escala de estado de discapacidad extendida de Kurtzke. Se tomarán el grado de nivel socioeconómico establecido por trabajo social al ingreso, el número de recaídas que presentaron, el género, la edad de inicio de sintomatología (menores de 10 años o mayores de 10 años), el tipo de manifestación clínica inicial, el tratamiento inmunosupresor y el apego al mismo, el perfil de esclerosis múltiple, las imágenes de resonancia magnética que tengan. Se identificaran en base a los datos obtenidos la relación que existe de estas variables con el grado de discapacidad final.

#### **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Estudio cohorte, retrospectivo, observacional, analítico.

#### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se presentarán frecuencias simples de las variables categóricas (género, nivel socioeconómico, tipo de presentación, apego al tratamiento, perfil inmunológico para EM, atrofia cortico-subcortical y presentación clínica inicial) y media o mediana y desviación estándar de las variables continuas.

Se contrastará por medio de la prueba de  $\chi^2$  las variables (género, nivel socioeconómico, tipo de presentación, apego al tratamiento, perfil inmunológico para EM, atrofia cortico-subcortical y presentación clínica inicial) y la discapacidad final (categórica) y por medio de una prueba t con las variables (edad, número de recaídas, edad de inicio, tiempo promedio de presentación de recaídas y tiempo de latencia entre primer evento y primera recaída) y la discapacidad final (categórica).

Se contrastará por medio de la prueba t la variable (género) y la discapacidad final continua.

Se contrastará por medio de la prueba ANOVA las variables (Nivel socioeconómico, tipo de presentación, apego al tratamiento, perfil de esclerosis múltiple, atrofia cortico-subcortical, presentación clínica inicial, edad, número de recaídas, edad de inicio, tiempo promedio de presentación de recaídas, y tiempo de latencia entre primer evento y primera recaída) y la discapacidad final continua.

## 2. MARCO TEÓRICO:

### INTRODUCCIÓN.

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica autoinmune inflamatoria del sistema nervioso central (SNC), caracterizada por la desmielinización inflamatoria focal aguda, pérdida axonal y finalmente gliosis. La enfermedad se caracteriza por recaídas bien definidas, con recuperación completa o parcial, seguida de progresión con o sin recaídas, conduciendo a una discapacidad variable, pero generalmente severa. En la variante de recaídas y remisiones, los pacientes experimentan episodios clínicos repetidos de disfunción de tractos por destrucción de la sustancia blanca del sistema nervioso central, que llevan a la pérdida aguda de la visión (neuritis óptica), discapacidad funcional para mover extremidades (síndrome piramidal), alteraciones sensitivas con disfunción en el control de los esfínteres vesical y rectal (mielitis transversa) o alteraciones cerebelosas (ataxia, diplopía, disartria, incoordinación motora). Algunos pacientes presentan una fase secundariamente progresiva, en la que aumenta la discapacidad independientemente del número de recaídas. **(1, 2, 3)**

La EM es una enfermedad neurodegenerativa que predomina en el adulto joven entre los 20 y 40 años de edad, **(1, 4, 5, 6)**, con una prevalencia antes de los 16 años de edad entre 2.7 a 10.5% de los casos reportados. Menos del 1% tienen un inicio antes de los 10 años de edad **(1-3, 6-9)**.

En una cohorte de 13 centros participantes con 17,934 pacientes con diagnóstico de EM, 394 (2.2%) tuvieron inicio antes de los 16 años de edad, con una edad media de presentación de 13.7 +/- 2.4 años **(3)**. En otra cohorte de 197 niños con EM, la edad media de inicio fue 11.9 años. La proporción de niños con inicio temprano fue mayor que la de inicio tardío (46% inició antes de los 10 años, comparado con 33% de inicio posterior a los 10<sup>a</sup>) **(10)**. La edad promedio de inicio en una cohorte italiana fue de 14.3 años **(8)**, mientras que en la cohorte Ruso-Canadiense fue de 13.5 años **(11)**. El ratio mujer/hombre de la EM en edad pediátrica es de 2.3:1, incrementando en la pubertad a 4.2:1 **(7)**

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Se han estudiado tanto las diferencias cualitativas como las cuantitativas de los perfiles de manifestaciones clínicas en adultos y niños. Existen problemas metodológicos en los estudios que intentan describir la presentación clínica en niños, algunos autores utilizan diferentes rangos de edad, algunos incluyen a todos los menores de 18 años de edad y otros se limitan a los menores de 10 años de edad.

Existen fundamentos para creer que la presentación en niños pre púberes difiere a la de los adolescentes, pero es difícil establecer un punto de corte entre éstos dos grupos. En general, la mayoría de los estudios descriptivos del perfil clínico de la EM, coinciden en que existen algunas diferencias entre las presentaciones del adulto y la edad pediátrica; entre éstas diferencias se menciona la mayor frecuencia de la presentación polisintomática e hiper aguda, de síntomas encefálicos, de crisis convulsivas y de ataxia en los niños **(3, 6, 10, 12)**.

Se ha reportado mayor frecuencia de crisis convulsivas en pacientes con EM en edad pediátrica: 22% en menores de 6 años, 10% en mayores de 10 años y menos del 5% en adultos. La presencia de crisis convulsivas en pacientes con EM se ha asociado a mayor discapacidad funcional y mayor índice de mortalidad. **(6)**

Cole y Boiko encontraron hallazgos similares en los perfiles clínicos de presentación,

reportando que los síntomas más comunes fueron: signos sensoriales (26% vs 25.9%), neuritis óptica (14% vs 21.6%), signos de tallo cerebral (11% vs 12.9% en estudio actual), y alteraciones en la marcha (8% vs 8.6%). Los signos sensoriales y de tallo cerebral fueron más frecuentes en las mujeres, mientras que los hombres se presentaron principalmente con problemas motores y alteraciones en la marcha **(1)**. En menores de 6 años, la ataxia fue el signo predominante (61%) al compararla con involucro de otros sistemas. El inicio extremadamente temprano parece tener un pronóstico desfavorable, desarrollando un curso rápido y severo de la enfermedad **(6)**.

La mielitis transversa aislada como síntoma inicial de EM ocurre en menos de 10% de los pacientes pediátricos. La fatiga es tan severa que limita las actividades escolares y recreativas hasta en un 40% de los niños con EM. **(13)**.

El inicio de la EM en edad pediátrica afecta negativamente en el desarrollo de conexiones neuronales implicadas en procesos de aprendizaje, reportándose trastornos visuoespaciales y de memoria en un 30% de los niños **(13)**.

#### **HISTORIA NATURAL DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE.**

El curso de la Esclerosis Múltiple puede ser considerada como la expresión de dos fenómenos clínicos: las recaídas agudas de los síntomas neurológicos, los cuales terminan con una remisión parcial o completa y la progresión, que se refiere al empeoramiento constante e irreversible de los síntomas y signos por +/- 6 meses. Poniendo en la ecuación la interacción entre las dos actividades biológicas: la inflamación y la degeneración **(14)**.

La EM con recaídas-remisiones (EMRR) se presenta aproximadamente en el 80% de los casos y el 20% restante tienen una forma primariamente progresiva (EMPP), experimentando disminución progresiva de la función neurológica desde el inicio **(4, 12, 15)**.

La EM se clasifica como "Recaída-Remisión" (EMRR) cuando la enfermedad exhibe solo remisiones y recaídas; "Secundariamente Progresiva" (EMSP) cuando una fase inicial de remisión-recaída es seguida de una fase progresiva; "Primariamente Progresiva" (EMPP) cuando la enfermedad empieza con una fase progresiva y no hay recaídas durante la progresión, "Progresiva con Recaídas" cuando la fase progresiva está presente desde el inicio de la enfermedad pero sobreimpuesta con recaídas **(14)**.

Los pacientes con EMIN tienden a tener una recuperación buena posterior al primer evento, con primeras y segundas recaídas relativamente prolongadas y con una tasa de progresión lenta **(1)**. En EMIN de inicio antes de los 6 años a pesar de involucro sistémico, el tiempo de recuperación fue más corto (4 semanas) comparado con el reportado en niños **(6)**.

Un curso clínico "benigno" se observa en alrededor de 15%. Esta definición es arbitraria y algunos la consideran cuando el puntaje de EDSS permanece debajo de 4 (discapacidad para caminar más de 500 metros sin ayuda) después de 25 años de enfermedad **(15)**.

Mikaelof identificó en un grupo de pacientes pediátricos que presentaron mielitis transversa o afección a tallo encefálico durante su primer episodio de EM, evolucionaron a EM progresiva, con una edad promedio para el segundo ataque fue de 1 año en menores de 10 años y de 6 años en mayores de 10 años **(16)**.

Erikson y colaboradores, encontraron que la afección monosintomática a tractos aferentes (como la neuritis óptica), la ausencia de síntomas cognitivos y la remisión completa, se

asociaban a un riesgo significativamente menor ( $P < 0.05$ ) para desarrollo de progresión secundaria. La presencia de síntomas cognitivos o de fatigabilidad durante el curso de EMRR, tiene un riesgo 1.9 veces más alto para progresión secundaria de la enfermedad **(17)**.

La recuperación de un primer episodio neurológico se clasificó en un estudio como completa cuando un puntaje de irreversibilidad después del episodio fuera de 2 o menos en la EDSS de Kurtzke; incompleto, cuando el puntaje fuera de 3 o mayor. La discapacidad se define como irreversible cuando un puntaje determinada duraba por lo menos 6 meses, excluyendo el empeoramiento transitorio de la discapacidad relacionado con las recaídas. **(14)**.

## DIAGNÓSTICO

En la actualidad, el diagnóstico de Esclerosis Múltiple se establece a través de los Criterios de McDonald Modificados, los cuales mejoraron la sensibilidad diagnóstica en comparación con los Criterios de Poser y los Criterios de McDonald **(18, 19)**.

Los Criterios de McDonald Modificados (2010) diagnostican EM si el paciente presenta 2 o más de los siguientes criterios: 1 o más lesiones periventriculares, 1 o más lesiones yuxta-corticales, 1 o más lesiones en la fosa posterior y 1 o más lesiones asintomáticas infratentorial (Diseminación en el espacio), en comparación de los criterios previos de McDonald (2001/2005) que requerían 3 o más de los siguientes criterios: 9 o más lesiones en T2 o 1 o más lesiones con reforzamiento, 3/+ lesiones periventriculares, 1/+ lesiones yuxta-corticales, 1/+ lesiones fosa posterior o 1/+ lesión espinal.. Los Criterios de McDonald Modificados mejoraron la sensibilidad diagnóstica en comparación a los Criterios de McDonald (71% vs 47%) sin presentar cambios significativos en la especificidad (89% vs 91%) **(20)**

El valor predictivo positivo de una IRM cerebral anormal (mínimo 4 lesiones) en pacientes con síndromes clínicos aislados en que se sospecha de EM es de 65%, mientras que el valor predictivo negativo de una IRM cerebral normal en la presentación es de 97%. El reforzamiento con gadolinio muestra una fase de inflamación temprana de las lesiones **(21)**

Un análisis multivariado demostró que las lesiones perpendiculares al cuerpo calloso y la sola presencia de una lesión bien definida se asociaban en forma estadísticamente significativa con un segundo ataque. Para los pacientes con estas lesiones el tiempo entre el primer y el segundo ataque fue de 1.1 años (rango de 0.4 a 1.8) comparado con 7.1 (rango de 5.7-8.5) en aquellos que no presentaron éstas lesiones ( $p < 0.001$ ) **(22)**.

En la Esclerosis Múltiple en edad pediátrica es crucial dar un seguimiento estrecho a los hallazgos radiológicos iniciales. Las evaluaciones repetidas pueden evidenciar cambios en el número y tamaño de las lesiones hiperintensas, desaparición de algunas y aparición de nuevas lesiones de desmielinización **(23)**.

La desmielinización en niños con EM está asociada a un mayor grado de edema, con mayor afectación de la sustancia blanca durante las recaídas en comparación a lo observado en los adultos **(13)**.

Las bandas oligoclonales en el LCR se han reportado hasta en un 90% de los niños con EM, sin embargo no todos son positivos en el inicio de la enfermedad **(13)**, siendo menos frecuentes en los menores de 10 años de edad durante el primer ataque (27% vs 52%) **(10)**.

En una cohorte italiana donde participaron 5 centros de EMIN con 54 pacientes con diagnóstico definitivo de EM, se realizó exámenes de LCR en 47 casos y mostro síntesis

intratecal de inmunoglobulinas en 41 de ellos (87.2%). La EDSS a los 8 años, no fue influenciada por los resultados en el LCR (3.3 con LCR negativo vs 3.6 con LCR +). **(24)**

#### **DISCAPACIDAD POR ESCLEROSIS MÚLTIPLE.**

Una característica de la EM es el alto grado de variabilidad en las manifestaciones clínicas y en el desarrollo de discapacidad, con el espectro total de la enfermedad, variando desde “benigna” (asintomática), hasta los casos más malignos (Fog y Linnemann, 1970; Leibowithz y Alter, 1973; Confavreux et al, 1980), que evolucionan en forma temprana a grados severos de discapacidad e incluso fallecen **(5)**.

Al inicio la neurodegeneración es subclínica detectada por métodos de laboratorio o gabinete, posteriormente, la neurodegeneración se expresa clínicamente por la discapacidad progresiva e irreversible **(14)**.

Es importante para los clínicos tener información de factores pronósticos que permitan identificar pacientes con riesgo de desarrollar discapacidades, justificando el uso temprano y amplio de fármacos modificadores de la enfermedad, como el Interferón  $\beta$  y Acetato de Glatiramato, distinguir entre los pacientes que requieran tratamiento agresivo inicial y aquellos que no **(25)**.

La escala de Kurtzke y su modificación subsecuente (Escala de Discapacidad expandida EDSS) (ver anexo 2), es la escala de discapacidad utilizada y validada en pacientes con Esclerosis Múltiple **(15)**, teniendo como fallas en su estructura, no considerar funciones cognitivas, ni aspectos emocionales. **(12)**. La Escala de Discapacidad (rango de 0 a 10), se ha utilizado para determinar la extensión de la discapacidad neurológica. Un puntaje de 4 indica habilidad limitada para caminar más de 500 metros sin asistencia o sin descanso; un puntaje de 6 indica habilidad para caminar menos de 100 metros, con soporte unilateral, sin descanso, y un puntaje de 7 indica habilidad de caminar por no más de 10 metros sin descanso, considerándose irreversible cuando un puntaje determinado persistía por más de 6 meses **(1, 3, 26, 27)**.

La EDSS provee puntos de corte finales muy útiles, pero poco sensible para monitorizar la tasa de incremento de déficits en las variantes progresiva **(17)**.

Bergamashi analizó factores de riesgo para el desarrollo de discapacidad, a través de una escala que diseñó, sin embargo su escala mostró muy baja sensibilidad concluyendo que deben de incorporarse antecedentes genéticos, aspectos cognitivos, el grado de fatiga, hallazgos neuroinmunológicos, neurorradiológicos y neurofisiológicos **(25)**.

#### **FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS AL GRADO DE DISCAPACIDAD EN EM**

El pronóstico en general de la EM en adultos es bien conocido: limitación irreversible en la deambulaci3n, ayuda unilateral requerida para caminar y pacientes confinados a silla de ruedas despu3s de tiempos medios de aproximadamente 8, 20 y 30 a3os de evoluci3n respectivamente. Sin embargo, el pron3stico individual a3n es enigmático, ni la informaci3n clínic, ni las imágenes convencionales de resonancia magnética cerebral, ni los biomarcadores son contundentes **(5, 27)**.

Boiko; en un estudio de 97 pacientes con EMIN, encontró entre los pacientes con duraci3n de la enfermedad por más de 10 a3os, el 59.8% habían progresado a un EMSP; el 64.9% alcanzaron un puntaje de EDSS de 3.0 y 43.3% un puntaje de 6.0 **(1)**.

Deryck y cols. **(2)** encontraron un puntaje promedio de EDSS de 5.8 (media 6.75), en 28 pacientes con EMIN, evaluados durante un periodo de seguimiento promedio de 28.7 años. El tiempo promedio para alcanzar un EDSS de 4 fue de 10.8 años (rango 2-24 años). El tiempo promedio en alcanzar un EDSS de 6 fue de 18.2 años (rango 5-48) **(2)**.

Ghezzi encontró un puntaje de 3 en la EDSS, en 24% de sus casos posterior a 5 años y en 55% de los casos después de 10 años. El puntaje de 4 se presentó en el 15% de los pacientes a los 5 años y 40% a los 10 años. Se identificó un EDSS de 6 en el 10% y 23% de los casos, a los 5 y 10 años respectivamente. **(7, 24)**. El grupo de Simone encontró que 75% de sus casos no alcanzaron un puntaje de 4 después de un periodo de seguimiento de 14.1 años **(8)**.

Confavreux reportó en un grupo de pacientes con un primer episodio de desmielinización del SNC, reportó que el 5% presentó un puntaje de 6 o más (14/296), y un paciente murió. La asignación de discapacidad irreversible se estableció en un rango de tiempo de 4 a 11 años. Los pacientes que presentaron secuelas después del primer episodio, presentaron un EDSS de 4 a los 5 años, en comparación con los pacientes que no presentaron secuelas, que obtuvieron un EDSS de 4 a los 12 años del primer evento **(16)**.

Algunos investigadores han considerado que las características de las recaídas, especialmente durante los primeros 5 años, el inicio de la enfermedad a edades tempranas, la afección a tallo cerebral, son factores de riesgo para el desarrollo de EMSP, mientras que otros autores lo correlacionan al desarrollo temprano de mayor discapacidad, independientemente de la variante de presentación de la enfermedad; sin embargo otros investigadores mencionan que la edad no influye en el pronóstico de la enfermedad, considerando como factor pronóstico el número de recaídas durante los dos primeros años de evolución **(1,3, 27)**.

Renoux menciona que la edad temprana de inicio de la EM es un factor pronóstico en el grado de discapacidad, pero no fue factor pronóstico en el tiempo de instalación **(3)**, en controversia con lo reportado por otros autores que mencionan el inicio tardío de la enfermedad, como un factor de mal pronóstico **(1,4, 25)**.

Kremenhutzky al revisar la base de datos de EM de Londres-Ontario examinaron la relación entre las recaídas, inicio de la fase de progresión y acumulación de discapacidad a largo plazo, en 219 pacientes con EMPP y 817 pacientes con EMSP. La edad al inicio de la enfermedad fue diferente entre los grupos (38 años en EMPP y 29.8 años en EPSP), pero la edad en que la progresión empezó fue similar, sin importar el número de recaídas previas **(27)**.

Confavreux y Vukusic consideran que el curso inicial de la enfermedad no influye de forma significativa en la edad en que se alcanzan los grados de discapacidad importantes. **(26, 27)**

Algunos autores mencionan que el grado de discapacidad en hombres es más severo y de instalación más temprana en comparación con mujeres con EMRR. En relación a la manifestación clínica inicial, mencionan que los pacientes que debutan con neuritis óptica, tardan más tiempo en alcanzar un EDSS de 4 **(5)**.

El género masculino fue asociado con una edad más temprana en alcanzar puntajes de discapacidad irreversible. Similarmente, entre más temprano el inicio de la enfermedad, más temprana la edad de asignación de puntajes de discapacidad ( $P = <0.001$ ) para todas las comparaciones. En contraste, los síntomas iniciales de EM esencialmente no influyeron en la edad al momento de asignar discapacidad irreversible **(5)**.

En relación a las manifestaciones clínicas, la afección de esfínteres se considera de mal pronóstico para la enfermedad (4, 8, 25). Existe controversia en los signos motores (piramidales), algunos mencionan el incremento en el riesgo de desarrollar discapacidad (8, 25, 28), o incrementar el riesgo de evolucionar a EM secundariamente progresiva (29), otros investigadores no demostraron ningún efecto sobre la discapacidad (30). Los síntomas sensoriales no tuvieron ningún efecto el pronóstico (4, 8, 30). La recuperación incompleta del primer ataque fue un predictor de mal pronóstico en 5 estudios (17, 28, 29).

Bergamashi menciona que los pacientes con altas tasas de recaídas motoras y afección de esfínteres, presentaban mayor riesgo de desarrollar EM secundariamente progresiva. Un intervalo de tiempo más corto entre el primer y segundo ataque, confiere peor pronóstico (29).

El grado de recuperación de la primera recaída no se asoció con progresión a puntajes más elevados de EDSS. (15).

Por otra parte, el inicio monosintomático, como la neuritis óptica, una recuperación completa, un intervalo prolongado entre la primera y segunda recaída, número pequeño de recaídas durante el primer año, género femenino, edad temprana de inicio, curso EMRR, se han asociado con un mejor pronóstico (4, 27).

Los síntomas cognitivos se correlacionan parcialmente con atrofia del SNC (28). Así mismo, la atrofia cerebral medida como la fracción parenquimatosa cerebral se correlacionó moderadamente con la EDSS ocho años después (31).

La progresión de la enfermedad puede estar asociada a la degeneración del tracto corticoespinal la cual ocurre independientemente de la desmielinización del cordón espinal (15, 31, 32, 33).

La EM es una enfermedad en la que se pueden identificar dos etapas, una fase inicial de duración variable influenciada por variables clínicas, que abarca a partir del diagnóstico hasta la presencia de un EDSS de 4 y una segunda fase que es invariante a las características clínicas iniciales, en la que se desarrolla un proceso progresivo de neurodegeneración que genera una discapacidad irreversible. (5, 14).

### 3. JUSTIFICACIÓN.

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad crónica autoinmune del sistema nervioso central que predomina en adultos jóvenes, sin embargo se presenta en la edad pediátrica entre un 3 a 7%.

Existen controversias en relación a los factores de riesgo asociados al tiempo de instalación y severidad de la discapacidad, siendo menor el número de estudios en población pediátrica que han intentado establecer factores de riesgo clínicos o radiológicos, lo cual ha dificultado predecir el pronóstico de los pacientes con Esclerosis Múltiple de Inicio en la Niñez.

Estudios de seguimiento hacia la edad adulta han demostrado que la Esclerosis Múltiple de inicio en la niñez tarda más tiempo en tener un grado de discapacidad moderado-severo, pero por empezar años antes de lo convencional, llegan a establecer dicha discapacidad a edades más tempranas.

En nuestro medio no se conoce cuál es el estado de discapacidad que tienen los pacientes, no se ha publicado ningún estudio en México que valore este problema, ni su correlación con las características clínicas, radiológicas o inmunológicas.

Es importante la identificación temprana de factores de riesgo para la instalación de discapacidad, para fundamentar la aplicación de un tratamiento agresivo de inmunosupresión asociado a fármacos modificadores de la enfermedad, lo cual podría permitir establecer estrategias terapéuticas oportunas para lograr una mejor calidad de vida.

Se tomo un período para el estudio de 1 de Enero de 1997 a 30 de Septiembre del 2011, debido a que antes de 1997 no se contaba con imagen de resonancia magnética lo cual dificulta el diagnóstico y para contar con un seguimiento mínimo de 6 meses posterior a inicio de cuadro para establecer la discapacidad final y permanente.

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el grado de discapacidad y que factores de riesgo existen para una mayor discapacidad en los pacientes pediátricos con Esclerosis Múltiple?

#### **5. OBJETIVOS GENERALES.**

Conocer el grado de discapacidad actual, así como los factores de riesgo relacionados con una mayor discapacidad final en pacientes pediátricos con Esclerosis Múltiple en el Instituto Nacional de Pediatría.

#### **6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Conocer el grado de discapacidad final de los pacientes pediátricos con Esclerosis Múltiple en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Identificar si un bajo nivel socio-económico se relaciona con una mayor discapacidad final.
- Identificar si el número de recaídas se relaciona con una mayor discapacidad final.
- Identificar si el género del paciente se relaciona con una mayor discapacidad final.
- Identificar si la edad de inicio de los síntomas se relaciona con una mayor discapacidad final.
- Identificar qué tipo de presentación de síntomas iniciales se relaciona con una mayor discapacidad final.
- Identificar si una falta de adherencia al tratamiento se relaciona con una mayor discapacidad final.
- Identificar si un perfil positivo de esclerosis múltiple (bandas oligoclonales, proteína básica de mielina o síntesis de inmunoglobulinas en líquido cefalorraquídeo positivos) se relaciona con una mayor discapacidad final.
- Identificar si la presencia de atrofia cortico-subcortical por imagen de resonancia magnética se relaciona con una mayor discapacidad final.
- Identificar si la presentación de lesiones infratentoriales en imagen de resonancia magnética se relaciona con una mayor discapacidad final.

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS.**

### *Población Objetivo*

- Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de Esclerosis Múltiple.

### *Población Elegible:*

- Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de Esclerosis Múltiple atendidos por el servicio de Neurología en el Instituto Nacional de Pediatría durante el período de 1 de Enero de 1997 al 30 de Septiembre del 2011.

### *Criterios de inclusión:*

- Expedientes de pacientes pediátricos menores de 18 años con diagnóstico establecido de Esclerosis Múltiple.
- Expedientes que cuenten con información necesaria para cumplir con los objetivos del estudio (clínica, de laboratorio y de gabinete).
- Seguimiento clínico mínimo de 6 meses posterior a confirmación del diagnóstico.
- 

## **8. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Estudio cohorte, retrospectivo, observacional, analítico.

## **9. MÉTODO.**

Se revisaran los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple que fueron evaluados en el INP en el período del 1 de Enero de 1997 al 30 de Septiembre del 2011, dado que se necesitan mínimo de 6 meses de seguimiento. Se analizará el estado de discapacidad inicial (al momento de presentación) y final (al momento de última revisión médica) por medio de la escala de estado de discapacidad extendida de Kurtzke. Se tomarán el grado de nivel socioeconómico establecido por trabajo social al ingreso, el número de recaídas que presentaron, el género, la edad de inicio de sintomatología (menores de 10 años o mayores de 10 años), el tipo de manifestación clínica inicial, el tratamiento inmunosupresor y el apego al mismo, el perfil de esclerosis múltiple, las imágenes de resonancia magnética que tengan. Se identificarán en base a los datos obtenidos la relación que existe de estas variables con el grado de discapacidad final.

### 10. VARIABLES.

VARIABLE	Definición conceptual	Definición operacional	TIPO DE VARIABLE	CATEGORIAS
Género	Constitución orgánica que distingue masculino y femenino	Se registra con base al sexo de asignación social	Cualitativa nominal	0 = Masculino 1= Femenino
Nivel socioeconómico	Posición de un individuo o grupo en una población o sociedad; generalmente se basa en los ingresos económicos, la educación o la categoría profesional.	El nivel socioeconómico se clasifica en el INP en 6 grados, en donde el grado 1 se subdivide en 1X (servicio gratuito) y 1N, la determinación del grado socioeconómico lo establece el servicio de trabajo social en donde grado 1 es el grado menor y 6 el mayor	Cualitativa ordinal	1 = 1x o 1n. 2= 2 o 3. 3= 4 a 6
Número de recaídas totales.	Se define como la ocurrencia, recurrencia o empeoramiento de los síntomas de disfunción neurológica con duración de más de 24 horas y usualmente terminando en una remisión completa o parcial. La fatiga sola o el empeoramiento de los síntomas relacionados con la fiebre no son considerados como recaídas. Los síntomas que se presenten dentro de un mes posterior son considerados como parte de la misma recaída	Total de recaídas que presenta el paciente durante el seguimiento.	Cualitativa discreta	Número total.
Número de recaídas		Total de recaídas que presenta (si es que presenta) durante el	Cuantitativa discreta	Número total.

durante el primer año		año posterior al establecimiento del diagnóstico		
Tiempo de presentación de recaída (promedio)		Tiempo promedio que transcurrió entre las diferentes recaídas.	Cuantitativa continua	Número total.
Tiempo de latencia entre primer evento y 1ª recaída.	Síntomas que se presentaron al momento del ingreso hospitalario o primera valoración neurológica.	Tiempo transcurrido entre la manifestación inicial de la enfermedad y la primera recaída.	Cuantitativa discreta	Número total.
Síntomas al inicio de padecimiento	Síntomas por sistema que se presentaron durante el cuadro inicial.	Se dividió en síntomas piramidales, cerebelosos, afeción de nervio óptico, medulares, afeción de pares craneales (excepto el II NC) y sensoriales.	Cualitativa nominal.	1= Monosintomático 2= Polisintomático
Adherencia al tratamiento	Se refiere al cumplimiento del régimen terapéutico prescrito. También se conoce como observancia o cumplimiento terapéutico. Incluye su buena disposición para empezar el tratamiento y su capacidad para tomar los medicamentos tal como se los recetaron.	Se evaluó documentación en el expediente sobre abandono del tratamiento o incapacidad para tomar adecuadamente el tratamiento prescrito.	Cualitativa nominal	0= No 1= Si.
Perfil inmunológico (Síntesis de inmunogl	La determinación de la velocidad de la síntesis de Ig.G está basada sobre el cociente del promedio normal de Ig.G en el suero / promedio normal de Ig.G	Con el método de nefelometría cinética, considerándose como rango de referencia 0.14 (+/- 1.8) mg de Ig.G sintetizada / por	Cualitativa nominal	0= No se realizó 1= Negativo 2= Positivo.

obulinas en LCR)	en LCR	día		
Perfil inmunológico (Proteína básica de mielina)	Es una proteína de baja masa molar que proviene de la degradación de las vainas de mielina, primariamente en esclerosis múltiple, leucodistrofias y otras enfermedades desmielinizantes, y secundariamente en infecciones, intoxicaciones y lesiones vasculares. En todos estos casos, la proteína básica de la mielina es liberada al espacio extracelular, pasando posteriormente al LCR, donde su concentración puede ser medida	El valor de referencia se tomo como no actividad desmielinizante < 4 ng/dl.	Cualitativa nominal	0= No se realizo 1= Negativo 2= Positivo.
Perfil Inmunológico (Bandas oligoclonales en LCR)	Determinación de cada una de las zonas homogéneas que aparecen en la zona y de la electroforesis de las proteínas del LCR, producidas por síntesis intratecal de inmunoglobulinas	Se considera como positiva la presencia de bandas BOC en LCR sin que sean positivas en suero.	Cualitativa nominal	0= No se realizo 1= Negativo 2= Positivo.
Edad de inicio de síntomas	Tiempo que una persona ha vivido desde el nacimiento	Edad en años en el momento del estudio	Cuantitativa continua	Edad en meses O PONERLE 0= MENOS DE 10 AÑOS 1= MAYORES DE 10 AÑOS
Edad al diagnóstico de Esclerosis Múltiple.			Cuantitativa discreta	Edad en meses
Atrofia cortico-subcortical en	Disminución del tamaño de un órgano por pérdida de masa protoplasmática	Visto en IRM cerebral con los siguientes hallazgos: las superficies cortical y	Cualitativa nominal	0= No. 1= Si.

Resonancia Magnética cerebral		ependimaria tienden a acercarse entre sí, los surcos se ensanchan y las circunvoluciones se adelgazan (especialmente en los lóbulos frontales), el sistema ventricular se dilata y el espacio perivascular se amplía		
Lesiones infratentoriales desmielinizantes en Resonancia Magnética Cerebral.	Situado por debajo del tentorio o tienda del cerebelo.	Lesiones vistas por medio de IRM cerebral en fosa posterior.	Cualitativa nominal	0= No. 1= Sí.
Lesiones en médula espinal en Resonancia Magnética cerebral	Porción intrarraquídea del sistema nervioso central desde el agujero occipital hasta la última vértebra lumbar	Lesiones vistas por medio de IRM cerebral.	Cualitativa nominal	0= No se realizó 1= No 2= Si
EDSS Inicial	Por sus siglas en ingles Expanded Disability Status Scale (escala ampliada del estado de la discapacidad de Kurtzke).Ver anexo 2.	Valoración de la discapacidad al inicio del evento clínico		0= menor de 4 1= 4 y 5 2= 6 a 9 3= 10
EDSS Final	Por sus siglas en ingles Expanded Disability Status Scale (escala ampliada del estado de la discapacidad de Kurtzke).Ver anexo 2.	Valoración en la última consulta de seguimiento (siempre y cuando haya cursado más de 6 meses entre el inicio de síntomas y valoración subsecuente).		0= menor de 4 1= 4 y 5 2= 6 a 9 3= 10

## **11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se presentarán frecuencias simples de las variables categóricas (género, nivel socioeconómico, tipo de presentación, apego al tratamiento, perfil inmunológico para EM, atrofia cortico-subcortical y presentación clínica inicial) y media o mediana y desviación estándar de las variables continuas.

Se contrastará por medio de la prueba de  $\chi^2$  las variables (género, nivel socioeconómico, tipo de presentación, apego al tratamiento, perfil inmunológico para EM, atrofia cortico-subcortical y presentación clínica inicial) y la discapacidad final (categórica) y por medio de una prueba t con las variables (edad, número de recaídas, edad de inicio, tiempo promedio de presentación de recaídas y tiempo de latencia entre primer evento y primera recaída) y la discapacidad final (categórica).

Se contrastará por medio de la prueba t la variable (género) y la discapacidad final continua.

Se contrastará por medio de la prueba ANOVA las variables (Nivel socioeconómico, tipo de presentación, apego al tratamiento, perfil de esclerosis múltiple, atrofia cortico-subcortical, presentación clínica inicial, edad, número de recaídas, edad de inicio, tiempo promedio de presentación de recaídas, y tiempo de latencia entre primer evento y primera recaída) y la discapacidad final continua.

## **12. CONSIDERACIONES ETICAS**

Acorde al cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y a los lineamientos internacionales que protegen los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos acorde a lo establecido en la Declaración de Helsinki, éste estudio se llevará a cabo, con el estricto respeto de dichos lineamientos, manejando en forma anónima y confidencial los datos y resultados obtenidos.

Se asegura la realización de los siguientes mecanismos:

1. Revisión del Protocolo por el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría, debiendo esperar su aprobación para la ejecución del mismo.
2. Se archivará la información obtenida durante el estudio por un período de 5 años.
3. Se pondrá a disposición del Comité de Investigación, del Comité de Ética, la información obtenida durante el estudio.
4. Se asegura la confidencialidad de la identidad de los pacientes, así como la confidencialidad de la información obtenida del estudio.

## RESULTADOS:

Se identificaron 23 pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple de inicio en la niñez, 5 perteneciendo al sexo masculino (21.7%) y 18 al femenino (78.3%), durante el período comprendido de 1 de Enero de 1997 al 30 de Agosto del 2012. I, la mayoría 14/23, procedentes del Estado de México y del D.F.

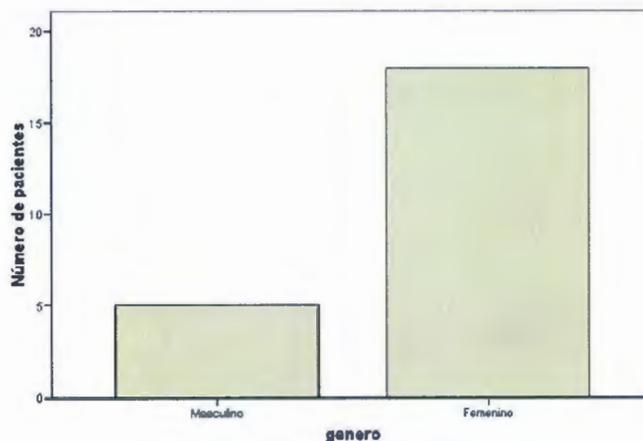
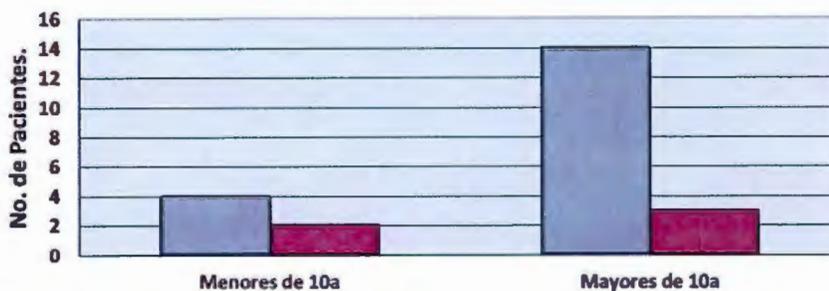


Gráfico 1: Género de pacientes con EM

La relación femenino/masculino de nuestra población en general fue de 3.6:1, observando modificación en las relaciones al estratificar los pacientes por edad (menores de 10 años y mayores de 10 años), se encontraron 6 pacientes (26.1%) menores de 10 años al inicio de sus síntomas, con una relación F/M de 2:1 y 17 pacientes mayores de 10 años con una relación de 4.66:1.

**Gráfico 2: Relación de sexo por grupo de edad**  
**Femenino:Masculino**



Dentro de los antecedentes personales patológicos solo uno de los pacientes tenía el antecedente de haber recibido inmunización con triple viral 3 meses antes del inicio de síntomas, en el resto de los pacientes no se encontraron antecedentes de infección previa.

### NIVEL SOCIOECONÓMICO:

La clasificación del nivel socioeconómico en el INP se divide en 6 grados donde el primero corresponde al estrato de menor ingreso y el 6 al de mayor. (ver anexo 5). El 43.5% de nuestros pacientes se clasificaron dentro del grado 1, y solo un paciente era nivel 4. (ver tabla 1).

**Tabla 1. Nivel socioeconómico**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos 1X o 1N	10	43.5	43.5
2 o 3	12	52.2	95.7
4 a 6	1	4.3	100.0
Total	23	100.0	

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

De los 23 pacientes, 21 (91%) tuvieron un curso de recaída-remisión y en 2 pacientes fue secundariamente progresiva (9%), no se tuvo ningún caso de primariamente progresiva con o sin recaídas.

#### **Cuadro 1** Distribución de los síntomas iniciales en EM de inicio en la niñez.

Síntomas iniciales	Total	Niñas	Niños
Neuritis óptica	9	9	0
Signos. Cerebelosos	10	7	3
Sx. Piramidal	12	9	3
Sx. Medular	2	1	1
Neuropatía craneal (excepto II PC)	10	8	2
Sx. extrapiramidal	1	1	0
Alteraciones sensitivas	6	4	2
Inicio polisintomático	15	12	3

Se dividió por grupos de edad en menores de 10 años (edad de inicio muy temprana) y mayores de 10 años. Del total de 23 pacientes, 6 iniciaron antes de los 10 años de edad (26%), en el gráfico 3 se describe la presentación clínica en el grupo de menores de 10 años y mayores de 10 años.

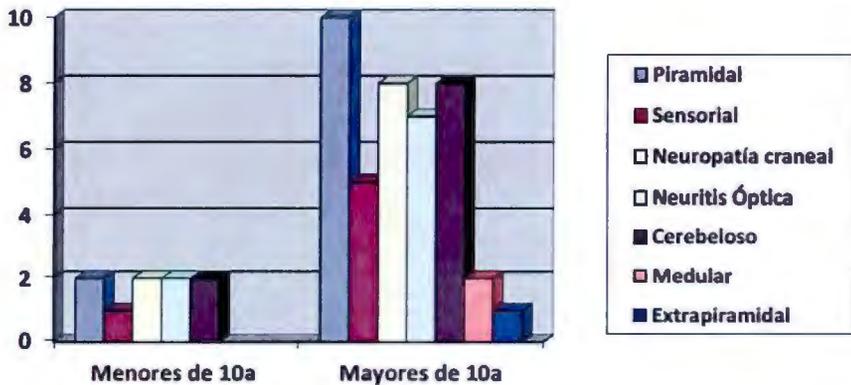
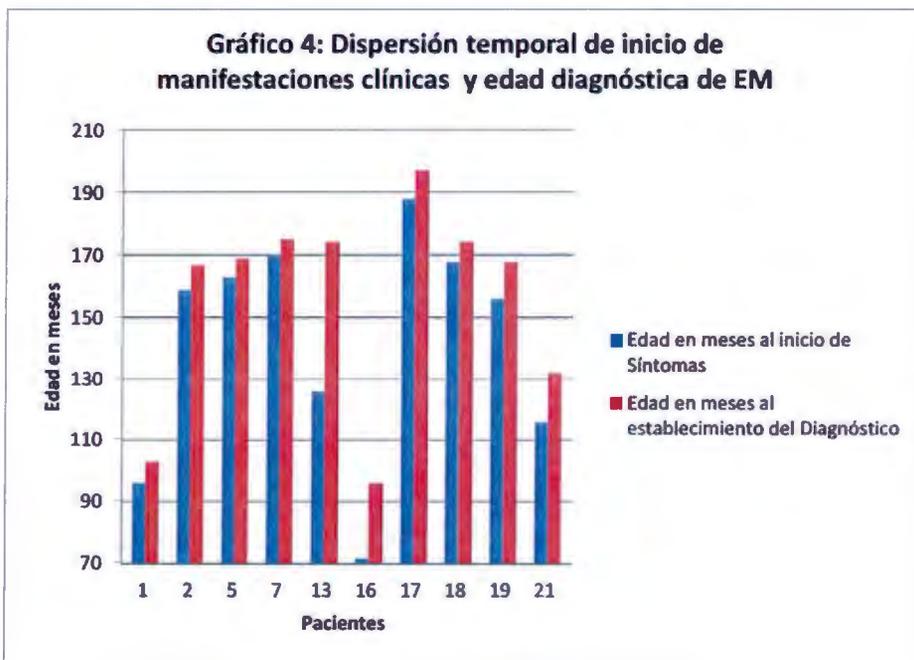


Gráfico 3: Distinción de Manifestaciones clínicas por grupos de edad.

La edad promedio de inicio de manifestaciones clínicas de EM fue de 145.96 meses con una desviación estándar de 37.044, con una edad media al diagnóstico de 153.04 meses y una desviación estándar de 35.406.

En la mayoría, 13/23 de los pacientes el diagnóstico se estableció a los 3 meses de la primera manifestación clínica. Solo en 10 pacientes se tardó más de 3 meses, en el gráfico 4 se muestra la dispersión temporal entre la edad al inicio de manifestaciones clínicas y edad al diagnóstico de los pacientes cuyo diagnóstico tardó más de 3 meses.



## ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Se realizó punción lumbar a 21 pacientes (91%), con toma de citoquímico en 19, solo 1 paciente presentó hiperproteíorraquia (67 mg/dl) y en 6 pacientes se encontró pleocitosis con una celularidad máxima de 16 células por campo

Se identificó en nuestra población que la realización de perfil de esclerosis múltiple: Bandas oligoclonales (BOC), Síntesis de IgG intratecal (Síntesis de IgG) y proteína básica de mielina (PBM), no fue solicitado de manera sistematizada, observando mayor interés en la solicitud de bandas oligoclonales en 18 de 23 pacientes, mientras que la síntesis de IgG y PBM fue realizada en 16/23 pacientes.

Llama la atención que en 12 de 23 pacientes se obtuvieron BOC positivas, y en 11 de 23 pacientes síntesis de IgG intratecal positiva (Ver gráfico 5).

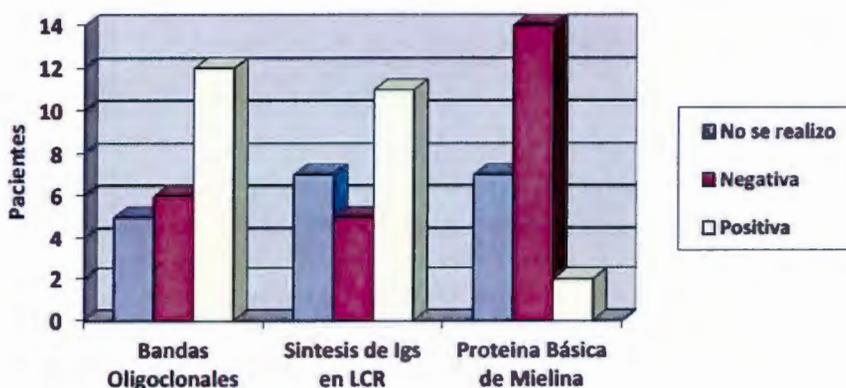
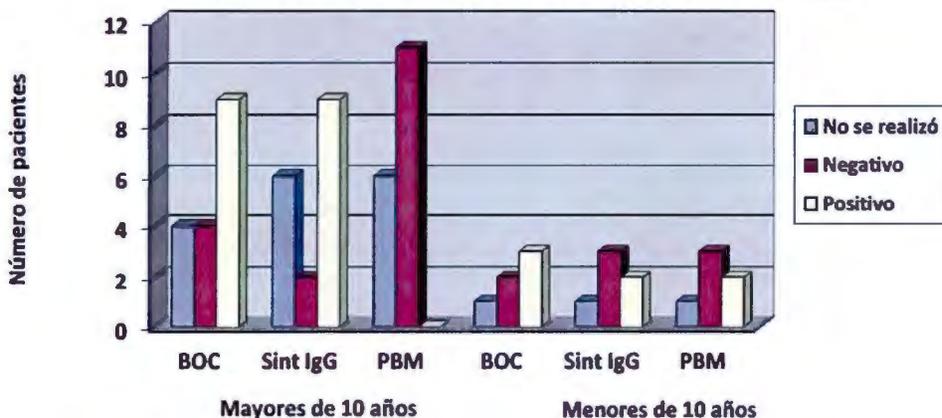


Gráfico 5: Perfil Inmunológico en Líquido Cefalorraquídeo de los 23 pacientes.

Se observaron diferencias en la distribución de resultados positivos, siendo más frecuente identificar síntesis de IgG intratecal en mayores de 10 años y de PBM en menores de 10 años. Se observaron BOC positivas en menores de 10 años en 3/6 pacientes, síntesis de IgG intratecal en 2/6 pacientes y PBM en 2/6 pacientes; en mayores de 10 años BOC positivas en 9/16 pacientes, síntesis de IgG intratecal en 9/16 pacientes y en ningún paciente se observaron anticuerpos contra PBM. (ver gráfico 6)

**Gráfico 6: Perfil inmunológico en LCR por grupo de edad.**



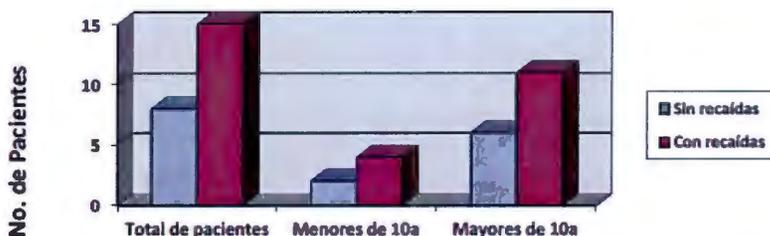
BOC= Bandas oligoclonales, Sint IgG= Síntesis de IgG, PBM= Proteína básica de mielina.

**RECAÍDAS:**

En relación a la evolución clínica, 15 pacientes presentaron al menos una recaída, la media del tiempo transcurrido para la primera recaída fue de 31.41 meses con una desviación estándar de 22.041.

De los 5 pacientes masculinos, 3 presentaron en algún momento una recaída (60%), mientras que en el grupo de mujeres fueron 12/18 (66%). Fueron más frecuentes el número de recaídas en el grupo de pacientes mayores de 10 años (ver gráfico 7).

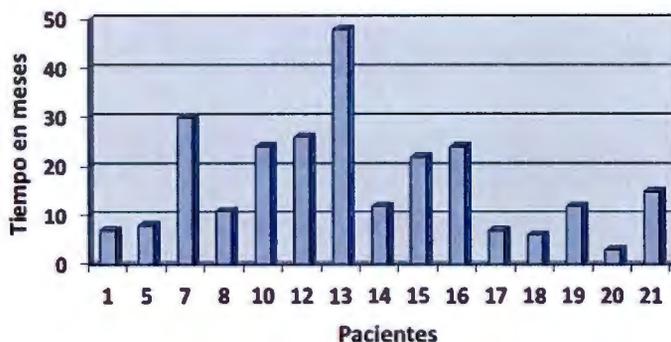
**Gráfico 7: Recaídas de pacientes con Esclerosis Múltiple por grupo de edad**



De los 15 pacientes que presentaron recaídas, 7 (46%) presentaron solo una recaída, 7 pacientes presentaron entre 2 y 5 recaídas y un paciente presentó 10 recaídas.

En 8 pacientes (53%) el tiempo transcurrido el diagnóstico de Esclerosis Múltiple y su primera recaída fue menor de 12 meses, en 6 pacientes la latencia para su primera recaída fue de 13 a 30 meses y solo un paciente presentó su primera recaída hasta los 48 meses. (Gráfico 8).

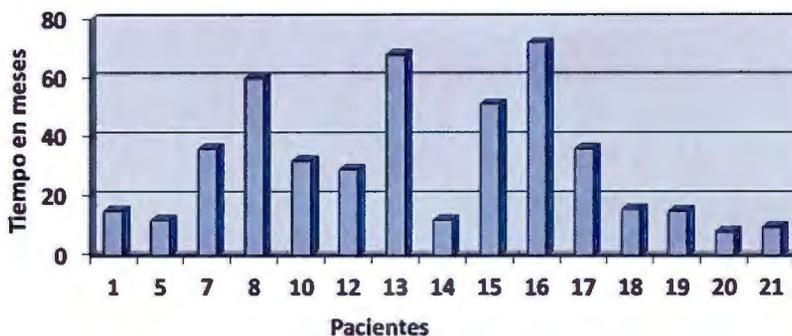
**Gráfico 8: Tiempo en meses transcurridos entre la primera manifestación clínica y la primera recaída.**



El tiempo de latencia entre el primer evento clínico y la primera recaída en promedio fue de 17 meses (rangos desde 3 hasta 48 meses), en todos los pacientes se utilizó bolos de metilprednisolona (MPD) durante la recaída y en un caso se utilizó pulso de MPD + gamaglobulina intravenosa.

De los pacientes que presentaron recaídas 4/15 (26.6%) se encontraban con tratamiento inmunosupresor, 2 pacientes con biterapia (1 con aziatropina + prednisona y otro con ciclofosfamida + prednisona) y 2 estaban en tratamiento con monoterapia (ciclofosfamida). Posterior a la primera recaída todos los pacientes continuaron con tratamiento inmunosupresor, en 12/15 (80%) de los pacientes posterior a la recaída se indicaron 2 fármacos y en 3 de 15 se indicaron 3 fármacos, los medicamentos utilizados fueron: prednisona (11/15), ciclofosfamida (10/15), aziatropina (5/15), micofenolato (1/15).

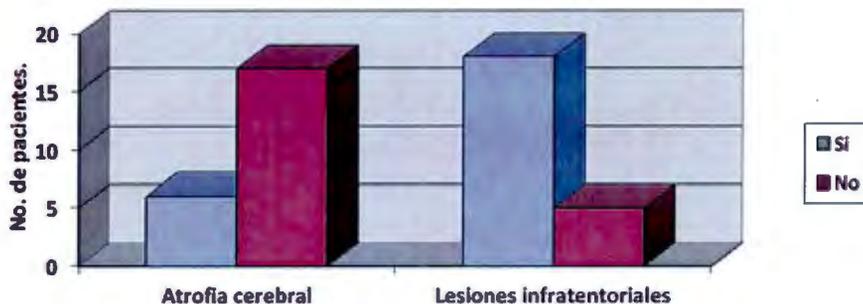
**Gráfica 9: Tiempo promedio de presentación de recaídas en meses de los pacientes que presentaron una o más recaídas.**



## HALLAZGOS EN RESONANCIA MAGNÉTICA

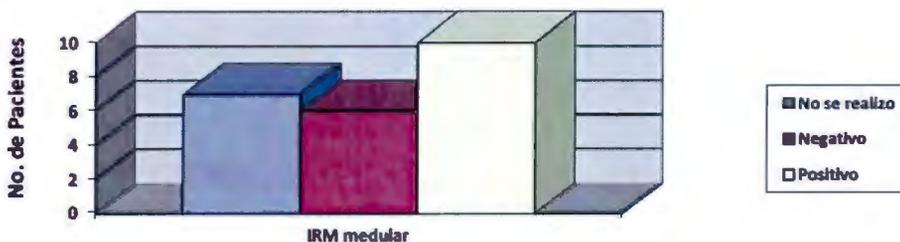
A todos los pacientes se les realizó al menos una imagen por resonancia magnética (IRM) cerebral. Se identificó atrofia cerebral en 6 pacientes, siendo evidente desde la primera imagen en 3 de ellos y en la segunda imagen en los otros 3.

Gráfico 10: Hallazgos en IRM cerebral de los 23 pacientes con EM



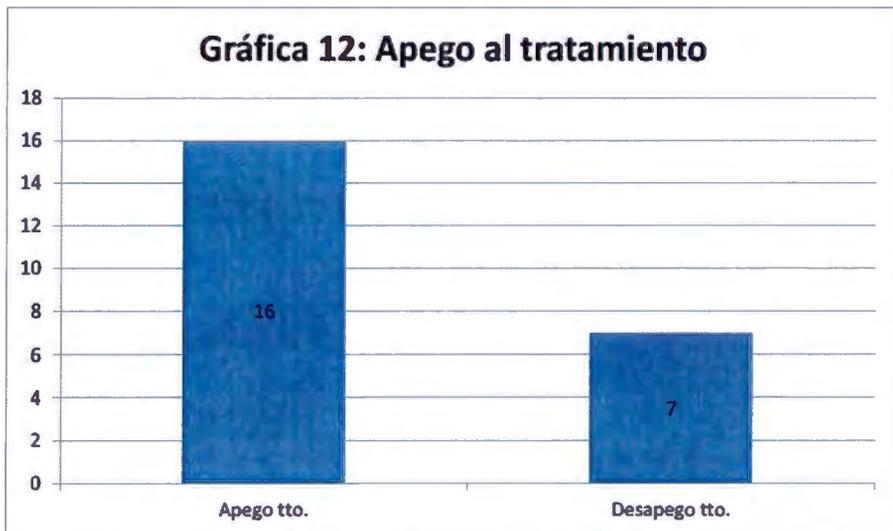
Se realizó IRM de médula espinal a 16 pacientes, de los cuales en 10 se observaron lesiones desmielinizantes (estudio positivo, ver gráfico 11).

Gráfico 11: Hallazgo de IRM medular en los 23 pacientes con EM



## ADHERENCIA TERAPEÚTICA

En adherencia terapéutica como se definió previamente en este trabajo, encontramos que 7 pacientes presentaron un mal apego al tratamiento como se observa en la gráfica 12.



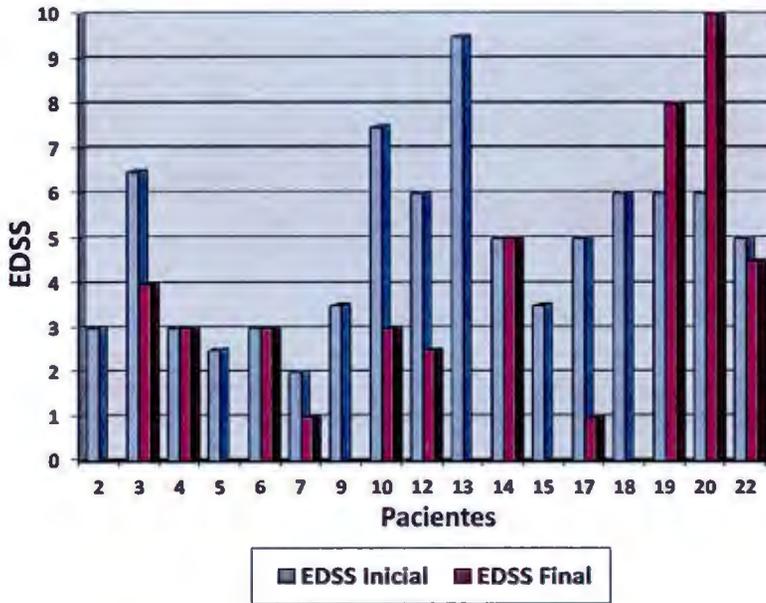
#### GRADO DE DISCAPACIDAD

La discapacidad se caracteriza por el desempeño inadecuado de una actividad rutinaria normal, la cual puede, física, sensorial o psicológica, temporal o permanente, definiendo como permanente cuando un puntaje determinado dura por lo menos 6 meses, excluyendo el empeoramiento transitorio de la discapacidad relacionada con las recaídas.

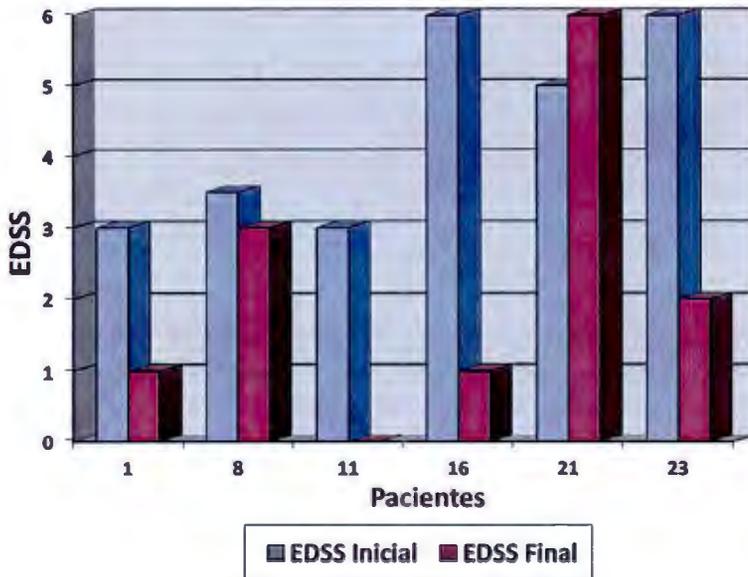
La discapacidad fue evaluada por la escala de discapacidad expandida de Kurtzke, el promedio de discapacidad en nuestros pacientes al momento del diagnóstico fue de 4.76 y durante la última valoración clínica registrada en el expediente fue de 2.52.

Se desglosa la discapacidad inicial y final por grupos de edad en las gráficas 13 y 14.

**Gráfico 13: Grado de discapacidad inicial y final en pacientes mayores de 10 años.**



**Gráfico 14: Grado de discapacidad inicial y final en pacientes menores de 10 años.**



La discapacidad inicial fue menor de 4 en 17 pacientes (73.9%), de 4 a 5 en 3 pacientes (13%) y de 6 a 10 en 3 pacientes. En 87% de los casos la discapacidad inicial fue menor de 6.

La discapacidad final fue menor de 4 en 10 pacientes (43.5%), de 4 a 5 en 4 pacientes (17.4%) y de 6 a 10 en 9 pacientes (39.1%), siendo mayor de 4 en 56.5% de los pacientes.

#### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

No se observó una relación estadísticamente significativa entre el género y el grado de discapacidad final, evaluada por prueba de Mantel Haenszel ni por prueba exacta de Fisher.

El nivel socioeconómico medio (en la categoría 2 a 3) tuvo una relación estadísticamente significativa con una discapacidad final menor de 4 por prueba de Mantel Haenszel con un valor de 5.140 ( $p=0.023$ ).

La adecuada adherencia terapéutica presentó una relación estadísticamente significativa con una discapacidad menor de 4 evaluada por prueba de Mantel-Haenszel con un valor de 10.89 ( $p=0.001$ ), conservando esta relación con estadístico exacto de Fisher con ( $P=0.003$ ).

En las correlaciones inmunológicas con discapacidad final se obtuvo que la ausencia de proteína básica de mielina se asoció con una discapacidad final menor de 4 estadísticamente significativa por prueba de Mantel-Haenszel con un valor de 3.96 ( $p=0.047$ ). Con relación a la síntesis de inmunoglobulinas y bandas oligoclonales en LCR no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Se corrió la prueba y hay una tendencia a la significancia significativa pero por falta en el tamaño de muestra no se reporta.

Al analizar solo a los pacientes que se les realizaron pruebas inmunológicas y agrupar en tablas 2 x 2 se observó que la presencia de bandas oligoclonales positivas se asoció con una discapacidad final menor de 4 evaluada con prueba exacta de Fisher ( $p= 0.022$ ). La proteína básica de mielina y la síntesis intratecal de inmunoglobulinas no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

En las correlaciones radiológicas no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con atrofia cerebral, lesiones infratentoriales o hallazgos positivos en médula espinal con prueba de Mantel-Haenszel. Al integrar variables para tabla 2x2 (hallazgos negativos o positivos vs EDSS final <4 o >4) con análisis estadístico de Fisher tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para atrofia cerebral o lesiones infratentoriales. Al solo tomar en cuenta los pacientes que se les realizó IRM medular con cuadro 2 x 2 (hallazgos negativos o positivos vs EDSS final <4 o >4) por prueba exacta de Fisher no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

En las correlaciones de manifestaciones clínicas con EDSS final, la afección del nervio óptico como manifestación inicial se asoció con un EDSS final menor de 4 estadísticamente significativo por prueba de Mantel-Haenszel con un valor de 4.233 ( $p=0.040$ ). Ninguna de las otras manifestaciones clínicas tuvo una diferencia estadísticamente significativa por prueba de Mantel-Haenszel.

Al modificar las variables para cuadros 2 x 2 (manifestaciones clínicas negativas o positivas vs EDSS final <4 o >4) ninguna de las manifestaciones clínicas tuvo una diferencia estadísticamente significativa por análisis estadístico exacto de Fisher; la presentación medular se encuentra una tendencia a la significancia con una  $p=0.059$ .

La edad de inicio en EM (menores de 10 años o mayores de 10 años) no tuvo una correlación estadísticamente significativa con el grado de discapacidad final con las pruebas estadísticas realizadas.

Al contrastar por medio de prueba ANOVA recaídas totales, perfil inmunológico positivo (dos de las 3 pruebas positivas) y lesiones infratentoriales con el EDSS final se encontró una tendencia a la significancia estadística.

#### **DISCUSIÓN:**

Un nivel socioeconómico medio se relacionó con un menor grado de discapacidad final, esto probablemente esté relacionado con una mayor adherencia terapéutica que también se asoció con una menor discapacidad final. En nuestro sistema de salud los medicamentos inmunosupresores de base disponibles (prednisona, aziatropina, micofenolato, ciclofosfamida, etc.) ya no son considerados los de primera línea en el tratamiento de EMIN, siendo pocos los pacientes que pueden iniciar tratamiento con interferones o acetato de glatimir, lo cual también pudiera influir en un mejor pronóstico de la enfermedad y edades más tardías en alcanzar mayores grados de discapacidad.

Algunos autores mencionan que el grado de discapacidad en hombres es más severo y de instalación más rápida que en las mujeres, en nuestra serie no se encontró una diferencia estadísticamente significativa con respecto al género y una mayor discapacidad final.

En nuestra serie encontramos que la afección a tractos aferentes como la neuritis óptica como manifestación clínica inicial en EM de inicio en la niñez se asoció con un mejor pronóstico, teniendo una menor discapacidad final (menor de 4 puntos en EDSS). Hallazgos compatibles con lo reportado en la literatura de EMIN (Erikson y cols.).

La afección de médula espinal como manifestación clínica inicial de EMIN se ha asociado en la literatura con mayores grados e instalación más rápida de discapacidad, en nuestra serie no se encontraron estos hallazgos. Esto podría ser debido al número de pacientes de la muestra, ya que solo dos pacientes debutaron con afección medular. Así mismo varios pacientes con afección medular tuvieron enfermedad de Devic, que en la actualidad se considera como una patología diferente a la EM.

Se ha reportado en la literatura con respecto al perfil inmunológico que las bandas oligoclonales son más sensibles en EM, y la síntesis de IgG intratecal más específica para la enfermedad. Así mismo la desmielinización en niños con EM de inicio antes de los 10 años de edad se asocia a mayor edema, con mayor afección de sustancia blanca, pudiendo asociarse con hallazgos de anticuerpos vs proteína básica de mielina. Hallazgos similares a los encontrados en nuestra serie en donde solo se encontró PBM positiva en el grupo de menores de 10 años, así como un mayor número de pacientes con BOC positivas.

En nuestra serie no se encontró relación con ningún marcador inmunológico y un mayor grado de discapacidad final, compatible con hallazgos encontrados en una serie italiana donde participaron 5 centros de EM de inicio en la niñez donde participaron 54 pacientes. Sin embargo al comparar un perfil inmunológico positivo (definido como 2 de los 3 marcadores positivos) la tendencia a tener un mayor grado de discapacidad seguramente existe pero el tamaño de la muestra del estudio no permitió mostrarlo claramente.

No se encontró ninguna relación con hallazgos radiológicos y el grado de discapacidad final en nuestra serie. En la literatura se reporta que la atrofia cerebral así como afección medular se asocian con una mayor discapacidad final. En donde algunas series han encontrado mayor afección de funciones cognitivas con presencia de atrofia cerebral, sin embargo la no evaluación de las funciones cognitivas por la EDSS es una de sus grandes limitantes; nuevamente la tendencia seguramente existe pero el tamaño de la muestra no permitió demostrar las diferencias claramente.

El número de recaídas totales parece estar relacionado con un mayor grado de discapacidad final, nuevamente compatible con lo reportado en la literatura, en donde un intervalo prolongado entre la primera y segunda recaída, menor número de recaídas durante el primer año del curso de la enfermedad y curso de recaída-remisión se han asociado a un mejor pronóstico para la discapacidad final.

En nuestra serie la discapacidad inicial fue en un 74% menor de 4, en donde solo 13% fue mayor de 6 puntos. En contraste con la discapacidad final que fue mayor de 4 en 56.5% de los pacientes, hace falta un mayor tiempo de seguimiento y puntos de corte de discapacidad final en edad adulta que no se puede lograr en nuestra Institución al perder el seguimiento de los pacientes con la mayoría de edad.

#### **CONCLUSION:**

Los resultados de nuestra serie deben ser interpretados con cautela ya que el estudio presenta varias limitantes, las mas importante siendo el diseño del estudio (retrospectivo) así como el número pequeño de pacientes.

Es necesario sistematizar el abordaje diagnóstico y terapéutico de nuestros pacientes, así como la elaboración de un estudio prospectivo para ver si los factores pronósticos encontrados en esta serie se mantienen. Así mismo al ser una enfermedad en donde solo del 5 a 10% se manifiesta con inicio en la niñez, el número de pacientes en la muestra es muy pequeño, a pesar de ser un hospital de referencia nacional.

El generar un modelo de escala para medir la discapacidad de Esclerosis Múltiple de inicio en menores de 10 años sería ideal, ya que posiblemente la escala de discapacidad extendida de Kurtzke para Esclerosis Múltiple no sea muy sensible en este grupo de edad.

Siendo también ideal incorporar evaluación de funciones cognitivas y aspectos emocionales en la misma, ya que se ha demostrado en diversos estudios que el inicio de EM en la niñez afecta negativamente el desarrollo de conexiones neuronales implicadas en procesos de aprendizaje, reportándose alteraciones viso-espaciales así como de memoria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. A. Boiko, G. Vorobeychik, D. Paty, V. Devonshire, D. Sadovnick, Early onset multiple sclerosis: A longitudinal study, *Neurology*, 2002; 59; 1006-1010.
2. A. Langer-Gould, R. Popat, S. Huang, K. Cobb, P. Fontoura, M. Gould, L. Nelson, Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with Relapsing-Remiting multiple sclerosis, *Arch Neurol*, 2006, 63.
3. Ruggieri Martino, Polizzi, Agata, Pavone, Lorenzo, Grimaldi, Multiple sclerosis in children under 6 years of age, *Neurology* 1999, 53(3): 478-484.
4. C. Confavreux, S. Vukusic, P. Adeleine, Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: An amnesic process, *Brain* 2003, 126: 770-782.
5. Olivier Deryck, Pierre Ketelaer, Bénédicte Dubois, Clinical characteristics and long term prognosis in early onset multiple sclerosis, *J. Neurology* 2006, 253: 720-723.
6. A. Ghezzi, Clinical characteristics of multiple sclerosis with early onset, *Neurol Sci* 2004, 25: 336-339.
7. C. Renoux, S. Vukusic, Y. Mikaeloff, G. Edan, M. Clanet, B. Dubois y cols., Natural History of multiple sclerosis with childhood onset, *The New England Journal of Medicine*, 2007; 356; 25.
8. I.L. Simone, D. Carraca, C. Tortorella, M. Liguori, V. Lepore, F. Pellegrini, y cols., Course and prognosis in early onset multiple sclerosis, comparison with adult-onset forms, *Neurology* 2002; 59: 1922-1928.
9. M. Ruggieri, P. Ianetti, A. Polizzi, L. Pavone, L. Grimaldi, Multiple sclerosis in children under 10 years of age, *Neurol Sci* 2004, 25: 326-335.
10. Yann Mikaeloff, Guillaume Caridade, Saada Assi, Samy Suissa, Marc Tardieu, Prognostic factors of early severity in a childhood multiple sclerosis cohort, *Pediatrics* 2006; 118: 1133-1139.
11. Guse E, Boiko A, Bikova O, et al. The natural history of early onset multiple sclerosis: comparison of data from Moscow and Vancouver. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002;104:203-207.
12. McAlpine's, Christian Confavreux, Alastair Compston, Ian McDondal, John Noseworthy, Hans Lassmann, David Miller y cols., *Multiple sclerosis*, Elsevier, 4<sup>th</sup> edition.
13. Brenda Banwell, Angelo Ghezzi, Amit Bar-Or, Yann Mikaeloff, Marc Tardieu, Multiple sclerosis in children: Clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions, *Lancet Neurology* 2007; 6: 887-902.
14. Christian Confavreux, Sandra Vukusic, Natural history of multiple sclerosis: A unifying concept, *Brain* 2006, 129, 606-616.
15. George Ebers, Disease evolution in multiple sclerosis, *J. Neurol*, 2006, 253, 3-8.
16. A. Ghezzi, C. Pozzilli, M. Liguori, M G Marrosu, N Milani, C Milanese, y cols., Prospective study of multiple sclerosis with early onset, *Multiple sclerosis* 2002; 8: 115.

17. C. Confavreux, S. Vukusic, Age at disability milestones in multiple sclerosis, *Brain* 2007; 129: 595-605.
18. Yann Mikaeloff, Samy Suissa, Louis Vallée, Catherine Lubetzki, Gérard Ponsot, Christian Confavreux, Marc Tardieu, First episode of acute SNC inflammatory demyelination in childhood: Prognostic factors for multiple sclerosis and disability, *The Journal of Pediatrics* 2003.
19. Roberto Bergamaschi, Silvina Quaglini, Maria Trojano, Maria Amato, Eleonora Tavazzi, Damiano Paolicelli, Early prediction of the long term evolution of multiple sclerosis, the Bayesian Risk Estimate for Multiple Sclerosis (BREMS) score, *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 757-759.
20. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis [published correction appears in *Mult Scler.* 2003;9:641]. *Mult Scler.* 2003;9:260-274.
21. S. Vukusic, C. Confavreux, Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators, *Curr Opin Neurol* 2007; 20:269-274.
22. Yann Mikaeloff, Catherine Adamsbaum, Béatrice Husson, Louis Vallée, Gérard Ponsot y cols., MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood, *Brain* 2004, 127, 1942-1947.
23. Alastair Compston, Making progress on the natural history of multiple sclerosis, *Brain* 2006, 129, 561-563.
24. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983;13:227-231.
25. Polman CH, Reingold SC, Banwell B y cols., Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
26. Frederik Barkhof, Massimo Filippi, David Miller, Philip Scheltens, Adriana Campi y cols., Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis, *Brain* 1997, 120, 2059-2069.
27. Liliana Belopitova, V. Guerguelcheva, V. Bojinova, Definite and suspected multiple sclerosis in children: Long-term follow-up and Magnetic Resonance Imaging findings, *Journal of Child Neurology* 2001, 16: 317.
28. Amato MP, Ponziani G, Bartolozzi ML, Siracusa G. A prospective study on the natural history of multiple sclerosis: clues to the conduct and interpretation of clinical trials. *J Neurol Sci.* 1999;168:96-106.
29. Bergamaschi R, Berzuini C, Romani A, Cosi V. Predicting secondary progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis. *J Neurol Sci.* 2001;189:13-21.
30. Myhr KM, Riise T, Vedeler C, et al. Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Mult Scler.* 2001;7:59-65.

31. Fisher E, Rudick RA, Cutter G, Baier M, et al. Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis* 2000; 6: 373-77.

32. DeLuca Gc, Ebers Gc, Esiri MM, Axonal loss in multiple sclerosis: a pathological survey of the corticospinal and sensory tracts. *Brain* 127: 1009-1018.

## ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

### CORRELACION DEL GRADO DE DISCAPACIDAD EN PACIENTES PEDIATRICOS CON ESCLEROSIS MULTIPLE MEDIDA POR LA ESCALA DE DISCAPACIDAD EXTENDIDA DE KURTZKE CON SUS CARACTERISTICAS CLINICAS, RADIOLOGICAS E INMUNOLOGICAS.

NOMBRE:

REGISTRO:

EDAD ACTUAL EN MESES:

FECHA DE NACIMIENTO:

1. Sexo: 0 = MASCULINO      1 = FEMENINO
2. Nivel socioeconómico:
- 1 = 1x o 1n.
- 2 = 2 a 3.
- 3 = 4 a 6
3. Edad de inicio de síntomas:
- (Edad en meses)
4. Edad al diagnóstico de Esclerosis Múltiple:
- (Edad en meses)
5. Síntomas al inicio del padecimiento:
- 1 = Nervio óptico.
- 2 = Sx. cerebeloso.
- 3 = Sx. piramidal.
- 4 = Sx. Medular.
- 5 = Neuropatía craneal (no incluyendo II PC).
- 6 = Sx. encefálico.
- 7 = Sx. extrapiramidal.
- 8 = Sx. sensorial.
5. Curso de la enfermedad:
- A) Recaída-remisión.
- B) Secundaria progresiva.
- C) Primaria progresiva.
- D) Primara progresiva c/recaídas.
6. Número de recaídas totales.
- Número total.
7. Número de recaídas durante el primer año
- Número total.
8. Tiempo Promedio de presentación de recaída (meses)

9. Tiempo de latencia en meses entre primer evento y 1ª recaída
10. Perfil inmunológico (Síntesis de inmunoglobulinas en LCR):   
 0 = No se realizó  
 1= Negativo  
 2= Positivo.
11. Perfil inmunológico (Proteína básica de mielina)   
 0 = No se realizó  
 1= Negativo  
 2= Positivo.
12. Perfil Inmunológico (Bandas oligoclonales en LCR)   
 0 = No se realizo  
 1= Negativo  
 2= Positivo.
13. Atrofia cortico-subcortical en Resonancia Magnética cerebral   
 0= No.  
 1= Si.
14. Lesiones infratentoriales desmielinizantes en Resonancia Magnética Cerebral.   
 0= No.  
 1= Si.
15. Apego al tratamiento   
 0= No.  
 1= Si.
16. TRATAMIENTO MANTENIMIENTO. (NO poner pulso de MPD por recaída). (Tachar opción).
- |                   |    |    |                      |
|-------------------|----|----|----------------------|
| A) Interferón 1a  | SI | NO | DOSIS Y TIEMPO _____ |
| Interferón 1b     | SI | NO | DOSIS Y TIEMPO _____ |
| B) Glatimir       | SI | NO | DOSIS Y TIEMPO _____ |
| C) Prednisona     | SI | NO | DOSIS Y TIEMPO _____ |
| d) Aziatropina    | SI | NO | DOSIS Y TIEMPO _____ |
| e) Micofenolato   | SI | NO | DOSIS Y TIEMPO _____ |
| f) Ciclofosfamida | SI | NO | DOSIS Y TIEMPO _____ |

g) Mitoxantrona      SI    NO    DOSIS Y TIEMPO \_\_\_\_\_

h) Natalizumab      SI    NO    DOSIS Y TIEMPO \_\_\_\_\_

i) Otro:

17. Discapacidad Inicial evaluada por Escala de Discapacidad extendida de Kurtzke.

18. Discapacidad final evaluada por Escala de Discapacidad extendida de Kurtzke

## ANEXO 2. Escala de Discapacidad extendida de Kurtzke.

- 0.0 Normal, examen neurológico normal.
- 1.0 Sin discapacidad, mínimos signos en un sistema funcional.
- 1.5 Sin discapacidad, mínimos signos en más de un sistema funcional.
- 2.0 Mínima discapacidad en un sistema funcional.
- 2.5 Discapacidad leve en un SF ó mínima discapacidad en 2 SF.
- 3.0 Discapacidad moderada en un SF, o leve discapacidad en 3 o 4 SF. Totalmente ambulatorio.
- 3.5 Totalmente ambulatorio, pero con discapacidad moderada en un SF, además de más que discapacidad mínima en varios SF.
- 4.0 Totalmente ambulatorio sin ayuda, auto-suficiente, activo durante 12 h/día a pesar de discapacidad relativamente severa, puede caminar sin ayuda ni descanso por alrededor de 500 mts.
- 4.5 Totalmente ambulatorio sin ayuda, activo mayor parte del día, capaz de trabajar una jornada laboral, puede tener cierta limitación de la actividad total diaria, o requerir mínima asistencia, caracterizado por discapacidad severa relativa, capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
- 5.0 Ambulatorio sin ayuda o descanso por alrededor de 200 metros, discapacidad suficientemente severa para impedir actividad diaria (trabajar toda la jornada laboral sin provisiones especiales).
- 5.5 Ambulatorio sin ayuda o descanso por alrededor de 100 metros, discapacidad lo suficientemente severa para limitar actividades diarias.
- 6.0 Asistencia intermitente o unilateral constante (bastón, muletas), requeridos para caminar alrededor de 100 metros con o sin descanso,
- 6.5 Asistencia constante bilateral (bastón, muletas) requerido para caminar alrededor de 20 metros sin descanso.
- 7.0 Incapaz de caminar más de aproximadamente 5 metros con ayuda, esencialmente restringido a silla de rueda, se puede transferir solo, se impulsa solo en silla de ruedas, puede estar activo en silla de rueda por 12 hr/día.
- 7.5 Incapaz de realizar más que algunos pasos; restringido a silla de ruedas, puede necesitar ayuda para transferirse, puede impulsarse solo pero no puede estar activo en silla de ruedas un día completo, puede requerir silla de rueda motorizada.
- 8.0 Esencialmente restringido a la cama o silla, puede pasearse aún en la silla, puede estar fuera de la cama por si solo la mayor parte del día, retiene muchas de las funciones de auto-cuidado, generalmente tiene uso efectivo de los brazos.
- 8.5 Esencialmente restringido a la cama la mayor parte del día, tiene algún algo de efectividad de los brazos, puede aun realizar algunas funciones de auto-cuidado.
- 9.0 Confinado a la cama, puede aun comunicarse y comer.
- 9.5 Paciente de custodia, confinado a cama, no puede comunicarse de forma efectiva, o comer/deglutir.
- 10. Muerte debido a esclerosis múltiple.

### **ANEXO 3: DEFINICIONES OPERACIONALES:**

**Esclerosis Múltiple:** La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica autoinmune inflamatoria del sistema nervioso central (SNC), caracterizada por la desmielinización inflamatoria focal aguda, pérdida axonal y finalmente gliosis

**Clasificación de Esclerosis Múltiple:** La EM se clasifica como “Recaída-Remisión” (EMRR) cuando la enfermedad exhibe solo remisiones y recaídas; “Secundariamente Progresiva” (EMSP) cuando una fase inicial de remisión-recaída es seguida de una fase progresiva; “Primariamente Progresiva” (EMPP) cuando la enfermedad empieza con una fase progresiva y no hay recaídas durante la progresión, “Progresiva con Recaídas” cuando la fase progresiva está presente desde el inicio de la enfermedad pero sobreimpuesta con recaídas

**Esclerosis Múltiple con remisiones y recaídas:** En la variante de recaídas y remisiones, los pacientes experimentan episodios clínicos repetidos de disfunción de tractos por destrucción de la sustancia blanca del sistema nervioso central, que llevan a la pérdida aguda de la visión (neuritis óptica), discapacidad funcional para mover extremidades (síndrome piramidal), alteraciones sensitivas con disfunción en el control de los esfínteres vesical y rectal (mielitis transversa) o alteraciones cerebelosas (ataxia, diplopía, disartria, incoordinación motora).

**Recaída:** Se define como la ocurrencia, recurrencia o empeoramiento de los síntomas de disfunción neurológica con duración de más de 24 horas y usualmente terminando en una remisión completa o parcial. La fatiga sola o el empeoramiento de los síntomas relacionados con la fiebre no son considerados como recaídas. Los síntomas que se presenten dentro de un mes posterior son considerados como parte de la misma recaída.

**Discapacidad:** Es cualquier restricción o impedimento de la capacidad de realizar una actividad en la forma o dentro del margen que se considera normal para el ser humano. La discapacidad se caracteriza por excesos o insuficiencias en el desempeño de una actividad rutinaria normal, los cuales pueden ser temporales o permanentes, reversibles o surgir como consecuencia directa de la deficiencia o como una respuesta del propio individuo, sobre todo la psicológica, a deficiencias físicas, sensoriales o de otro tipo.

**Discapacidad permanente:** La discapacidad se define como irreversible cuando un puntaje determinado dura por lo menos 6 meses, excluyendo el empeoramiento transitorio de la discapacidad relacionado con las recaídas.

**Perfil inmunológico:** Se considera al panel tomado del líquido cefalorraquídeo conformado por la presencia de bandas oligoclonales, proteína básica de mielina y velocidad de síntesis de inmunoglobulinas.

**Adherencia terapéutica:** Se refiere al cumplimiento del régimen terapéutico prescrito. También se conoce como observancia o cumplimiento terapéutico. Incluye su buena disposición para empezar el tratamiento y su capacidad para tomar los medicamentos tal como se los recetaron.

**ANEXO 4: CRONOGRAMA.**

Actividad	Tiempo años.	
	2011	2012.
Elaboración del protocolo	Mayo/2011	
Búsqueda de bibliografía.	Mayo/2010 a Jul/2011.	
Elaboración Marco teórico.	Jun/2010 a Sept/2011.	
Recolección de información de expedientes.	Oct/2010 a Dic/2011.	
Captura de información de expedientes.		Ene-Feb/2012.
Elaboración y envió de informes a la comisión de investigación.		Marzo/2012.
Elaboración del análisis estadístico de resultados		Abril/2012.
Finalización de proyecto.		Mayo/2012.

## ANEXO 5. CLASIFICACIÓN SOCIOECONÓMICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

El nivel socioeconómico en el Instituto Nacional de Pediatría se clasifica en 8 niveles de cobro (1X, 1, 2, 3, 4, 5, 6, K). Considerando 6 indicadores a los que se otorgan valores porcentuales para conformar el 100% de la clasificación.

1.	Ingreso Familiar	55%
2.	Ocupación	10%
3.	Alimentación	10%
4.	Tipo de vivienda	18%
5.	Lugar de residencia	5%
6.	Estado de salud familiar	2%
	TOTAL	100%

En donde para cada una de los indicadores existen tablas para tabular (ver página de internet [www.pediatria.gob.mx/criterios.pdf](http://www.pediatria.gob.mx/criterios.pdf) para ver desglose de cada indicador).

En donde de acuerdo al porcentaje obtenido en la evaluación socioeconómica se clasifican en los 8 rubros.

Puntuación obtenida en la evaluación socioeconómica.	Clasificación socioeconómica.
0-12	1X
13-24	1
25-36	2
37-52	3
53-68	4
69-84	5
85-100	6
100	K

El porcentaje de aplicación de cobro de cuotas de recuperación por concepto de servicios médicos otorgados, material de curación, equipo especializado, medios de contraste y medicamentos se realiza según el nivel de clasificación socioeconómica.

Nivel	Porcentaje de Pago
1X	0
1	3
2	8
3	25
4	50
5	75
6	100
K	130

\*El nivel socioeconómico "K" por medicamentos, materiales de curación e insumos quirúrgicos se les aplicará un 30% adicional al precio que los adquiere el instituto.