

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
SECRETARIA DE SALUD

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA ESCLEROSIS
MÚLTIPLE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS: REVISIÓN DE LA
LITERATURA

TRABAJO DE TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA
P R E S E N T A :
DRA. MARIA FERNANDA CASTILLA PEON

TUTORA:
DRA. LETICIA MUNIVE BAEZ

MEXICO, D. F.

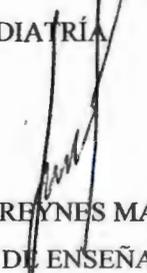


2007

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA
ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS: REVISIÓN DE LA LITERATURA**



DR. GUILLERMO SÓLON MON SANTIBÁÑEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
PEDIATRÍA



DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. LETICIA MUNIVE BÁEZ
TUTORA DE TESIS

ÍNDICE

1. Marco Teórico.....	3
• Epidemiología.....	4
• Manifestaciones clínicas.....	5
• Diagnóstico.....	7
• Tratamiento.....	12
2. Pregunta de investigación.....	15
3. Justificación.....	15
4. Objetivos.....	15
5. Criterios de selección.....	16
6. Estrategia de búsqueda.....	16
7. Resultados.....	18
• Tratamiento de las recaídas.....	18
o Glucocorticoides.....	18
o Plasmaféresis.....	20
o Inmunoglobulinas.....	21
• Fármacos modificadores de la enfermedad.....	22
o Inmunomoduladores.....	24
▪ Interferones.....	24
▪ Acetato de Glatiramer.....	28
o Inmunosupresores.....	34
▪ Azatioprina.....	35
▪ Ciclofosfamida.....	35
▪ Mitoxantrona.....	36
▪ Metrotexate.....	38
o Otros medicamentos.....	38
o Tratamiento sintomático.....	41
8. Conclusiones.....	45
9. Apéndice.....	48
9. Referencias.....	53

MARCO TEÓRICO

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica del sistema nervioso central 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 y conduciendo a una discapacidad variable pero generalmente severa (recaídas y remisiones). En la forma de recaídas y remisiones, los pacientes experimentan episodios clínicos repetidos de disfunción de tractos por destrucción de sustancia blanca del sistema nervioso central (SNC) que llevan a pérdida aguda de la visión (neuritis óptica), incapacidad funcional para mover las extremidades y para controlar esfínteres vesical y anal (mielitis transversa) o alteraciones cerebelosas (ataxia, diplopia, pérdida del equilibrio y disartria), motoras, sensitivas o de tallo. Algunos pacientes presentan una fase secundariamente progresiva en la que aumenta la discapacidad independientemente del número de recaídas. Los pacientes con EM primariamente progresiva experimentan discapacidad progresiva con pocos o ningún ataque agudo de disfunción del SNC¹¹.

La EM es una enfermedad neurodegenerativa que afecta adultos jóvenes y niños, frecuentemente del sexo femenino. Los estudios en gemelos demuestran susceptibilidad genética en esta enfermedad. Se ha identificado un locus de susceptibilidad para EM en el cromosoma 6, específicamente en el Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II (MHCII) de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) DR 15 y DQ6. Esta asociación se ha observado en todas las poblaciones, encontrando asociaciones con otros HLA limitadas a poblaciones específicas. Además de la predisposición genética para la EM, los datos epidemiológicos indican que existe un factor ambiental que desempeña un papel en la patogénesis de la enfermedad. Se ha postulado la hipótesis de que algún agente infeccioso desencadene una reacción autoinmune como etilogía de la EM¹¹.

Aunque los mecanismos fisiopatológicos aún no son completamente elucidados, existen datos consistentes que apoyan la hipótesis de que la EM es una enfermedad de dos fases; la primera se caracteriza por desmielinización inflamatoria, la segunda por degeneración axonal progresiva. En las etapas iniciales la degeneración axonal es causada por la desmielinización, pero posteriormente ésta se desarrolla de forma independiente. Los estudios de patología demuestran consistentemente la existencia de células T autorreactivas y anticuerpos dirigidos por las células B en contra de antígenos del SNC, así como citocinas inflamatorias en el SNC. La EM es una enfermedad autoinmune órgano específica mediada por células T cooperadoras Th1 que

reconocen a los componentes de la mielina e inducen un proceso inflamatorio al reclutar a otras células inflamatorias como los macrófagos. En los pacientes con EM, las células T reactivas a mielina que se encuentran en el torrente sanguíneo producen un perfil de citocinas constante con una respuesta Th1. En las lesiones desmielinizantes se expresan las citocinas Th1, como el interferón gamma, el TNF alfa y la IL-2. Sin embargo, se piensa que la EM es más que una enfermedad puramente mediada por una respuesta Th, ya que las células CD-4, macrófagos, las células B y algunas células T reguladoras también juegan un papel en la patogénesis de esta enfermedad^{46, 21}. Se cree que la activación de las células del sistema inmune en contra de antígenos del SNC ocurre en el tejido linfóide periférico, posiblemente por medio de mimetismo molecular con agentes infecciosos cuyos fenotipos antigénicos comparten similitud con proteínas expresadas en SNC. La migración de las células inmunitarias activadas, desde la periferia hasta el SNC requiere el atravesar la barrera hemato-encefálica. El paso es facilitado por un grupo de enzimas llamado metaloproteinasas de la matriz. Las consecuencias de la entrada de las células inmunitarias activadas al SNC incluyen la destrucción inflamatoria de las vainas de mielina, la síntesis de citocinas por las células inmunitarias que pueden dañar directamente los axones e impedir su función y estimular la proliferación de células gliales. La lesión axonal sugiere que al menos una parte del componente degenerativo de la EM puede ocurrir como un componente primario del proceso de la enfermedad, siendo mayor en las lesiones activas⁴.

Epidemiología

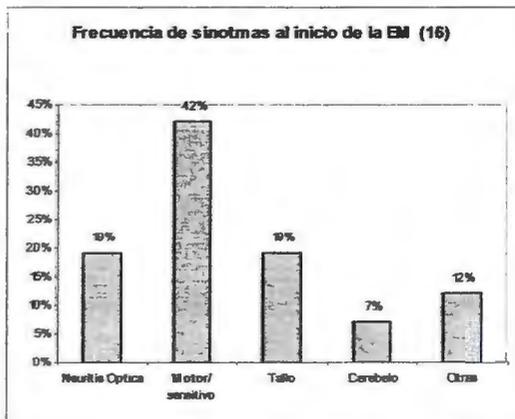
La prevalencia de esclerosis múltiple (EM) en el mundo es de 1:2000 a 1:800, siendo más alta a grandes latitudes como Europa del Norte y Central y Canadá. Los casos de EM que inician antes de los 18 años representan hasta el 15% de los casos, los que inician antes de los 15 años representan del 2.7 al 5% de todos los casos, los que inician en la primera década representan el 1% y los que inician antes de los 6 años, el 0.2 al 0.7%. De 49 niños con EM que iniciaron con alteraciones neurológicas antes de los 6 años, 5 (10.22%) sufrieron las primeras manifestaciones clínicas entre los 10 y los 23 meses de edad. El caso de EM más joven reportado contaba con 13 meses de edad al inicio de la enfermedad^{8,9,16,46}. En la revisión realizada por Ghezzi se reporta que la EM en menores de 16 años representa de el 2.7 hasta el 10.5% de todos los casos de EM²¹. De acuerdo a estos números la frecuencia estimada de la EM en niños es de 1.35 a 2.5:100 000 mientras que para lactantes y niños pequeños se estima en 0.4 a 1.4:100 000. Sin embargo, hay que considerar que la EM es una enfermedad infradiagnosticada en niños pequeños con un retraso en el diagnóstico desde 2 hasta 5.4 años. En un estudio observacional en Sicilia, basado en reportes clínicos de los servicios de salud, Ruggieri et. al., reportan una prevalencia de EM en menores de 10 años de 0.0037%⁴¹.

La relación entre la prevalencia en mujeres y en hombres, varía según el subgrupo de edad: en los menores de 10 años esta relación es de 0.42 casos en hombres por cada caso en mujeres y en menores de 24 meses la relación es de 0.6. La preponderancia femenina es más baja que la que se observa en adolescentes y adultos (2.2-3) y es parecida a la que se observa después de la quinta década de la vida ¹⁶.

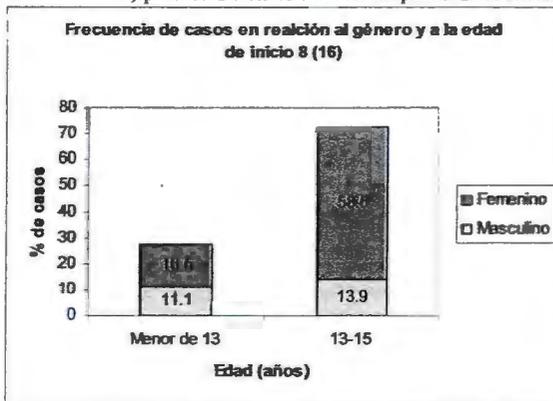
En cuanto a los factores de riesgo para desarrollar EM a edades tempranas, se han propuesto: los antecedentes de convulsiones, meningitis o encefalitis, el trauma craneoencefálico, los antecedentes de haber cursado con una infección por virus de la parotiditis o de sarampión a edades relativamente tardías y la aplicación de ciertas vacunas. Lo que sí se ha verificado es que los pacientes con EM de inicio temprano tienen mayor carga genética par EM ¹⁵.

Manifestaciones clínicas

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



Existen fundamentos para creer que la presentación en niños prepúberes difiere a la de los adolescentes, pero es difícil establecer un punto de corte entre estos dos grupos. Además, los



estudios varían en cuanto a los criterios diagnósticos empleados. La mayoría son estudios retrospectivos, con sesgos de selección, y en general no se detectan anomalías cognitivas sutiles. Por último, el pronóstico y la

medición del efecto al tratamiento lo efectúan a través de escalas de discapacidad que se utilizan en adultos y que no están validadas en niños pequeños ⁸.

A pesar de la deficiente calidad de los estudios descriptivos del perfil clínico, han coincidido en el hallazgo de ciertas diferencias entre las presentaciones del adulto y de la edad temprana. Entre estas diferencias se encuentran la mayor frecuencia de presentación polisintomática e hiperaguda, de síntomas encefálicos y de crisis convulsivas y de ataxia en niños. Las crisis convulsivas son muy frecuentes, presentándose en 22% de los pacientes menores de 6 años y su presencia puede indicar una evolución tórpida. La Neuritis óptica ocurre como primera manifestación en al menos el 30% de los niños. Y al menos 26% de los niños con neuritis óptica serán diagnosticados como EM. Del 40 al 60% de los pacientes pediátricos con EM sufrirá una recaída durante el primer año reflejando la tendencia general de los niños a tener más recaídas que los adultos. Según varios observadores, el tiempo medio para recuperarse de una exacerbación clínica parece ser más corto en niños comparado con los adultos (de 3 a 4 contra 6 a 8 semanas).^{4, 8, 21}.

Entre los síntomas iniciales predomina la ataxia presente en más del 60% de los casos en el grupo de niños prepúberes comparado con el compromiso de otros sistemas y comparado con la incidencia de esta manifestación en mayores de 10 años (5-9%). La frecuencia de ataxia al inicio es mayor en niñas que en niños. Los signos puramente motores piramidales predominan en los niños cuyo inicio de los síntomas es antes de los 24 meses. La neuritis óptica es más frecuente en ataques subsecuentes. Fenómenos paroxísticos como el signo de Lehmitte son más frecuentes en adultos. La frecuencia de crisis convulsivas es mayor (más del 20%) que en adultos (10%)⁴¹. Chitnis describe en su estudio una presentación clínica en niños al inicio de la enfermedad con trastornos sensitivos (26%), neuritis óptica (21.6%), pares craneales o tallo (12.9%) y trastornos de la marcha (8.6%), presentándose típicamente de forma polisintomática. Así mismo, son más comunes que en adultos la encefalopatía y las crisis convulsivas⁹. Por su parte, Walkman reporta a las crisis convulsivas como manifestación más común al inicio de la enfermedad en niños y en adultos en un 52 y el 40% respectivamente. La mielitis transversa fue más común en niños, mientras que los síntomas motores fueron más comunes en los adultos (18%) que en los niños (6%). Además, en el 71% de los niños, la presentación inicial fue rápida, resultando en la admisión al hospital en un lapso de unas pocas horas a días.⁴⁶

Se ha observado que los menores de 15 años tienen mayor frecuencia de recaídas, un tiempo más corto entre el primer y segundo ataques y aún así una menor discapacidad que los adultos con la misma duración de la enfermedad. Tienen una recuperación más rápida. En los niños son raras las formas progresivas en contraste con los adultos⁸. La tasa de recaídas es de 0.54 a 2.8

al año ⁹. En general se ha observado que en un mismo lapso de tiempo se desarrolla menos discapacidad en la EM de inicio temprano que en la de inicio en edad adulta, sin embargo, a una misma edad, presentan mayor discapacidad quienes iniciaron a una menor edad por haber cursado con la enfermedad por mayor tiempo. El tiempo para alcanzar una EDSS de 3 a 4 es de 16 a 20 años comparado con adultos en quienes es de 7 a 10 años ^{9,16}.

Los casos de inicio antes de los 2 años parecen tener un pronóstico particularmente malo. 16 a 23 % de los niños que han sufrido la enfermedad por más de 10 años tienen una Escala Extendida de Nivel de Discapacidad (EDSS) de 6 o mayor, es decir, requieren ayuda para deambular. Si los pacientes pediátricos con EM se dejan sin tratar, pasan a una fase secundariamente progresiva más pronto que los pacientes con EM de inicio en la edad adulta. Los niños son más susceptibles a la afección cognitiva, observándose que 59% tienen afección en un área y 35% en dos o más áreas, si se evalúan atención, memoria, lenguaje, nominación y funciones neuroespaciales. El 49% refiere fatiga, y la mitad de ellos presenta trastornos depresivos ⁹.

Si se estudia la EM dividiéndola en dos grupos, el primero en niños de 2 a 10 años y el segundo de adolescentes (10 a 18 años) parece haber diferencias entre los dos grupos. Una de las principales diferencias es la mayor proporción de casos masculinos en menores de 10 años, lo cual sugiere que las hormonas pueden tener un papel en la preponderancia femenina de los casos en las etapas postpuberales ^{8,21}. La velocidad del deterioro clínico es menor que en los adultos, pues después de 8 a 10 años de enfermedad activa, sólo el 16 al 20% obtendrá 6 o más en la EDSS ¹⁶. El deterioro cognitivo parece ser mayor en los niños ⁸.

Diagnóstico

El diagnóstico de EM se hace con la evidencia clínica de al menos dos episodios neurológicos que afectan diferentes localizaciones del SNC (diseminación en el espacio) y separadas en el tiempo. Existen dos sistemas de criterios diagnósticos y clasificación de la EM. El de Poser que la clasifica en: 1) EM clínicamente definida, 2) EM definida apoyada en datos de laboratorio, 3) EM probable y 3) EM apoyada en datos de laboratorio, según el número de ataques, el número de evidencias clínicas, el número de evidencias paraclínicas y la presencia de bandas oligoclonales o Inmunoglobulina G (IgG) en líquido cefalorraquídeo. Los criterios de McDonald, más recientes, toman en cuenta, el número de ataques, las lesiones objetivas, las lesiones en RMN, el LCR y potenciales evocados. Un problema específico para el diagnóstico de EM en niños es la sobreposición de las manifestaciones con la encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA).

No existen criterios diagnósticos validados en niños. El Grupo Internacional de Estudios de EM pediátrica ha llegado al consenso de aceptar los criterios de Mc Donald , utilizados en adultos, en niños mayores de 10 años. Los eventos neurológicos deben estar separados por más de 3 meses y ocurrir mientras se encuentran sin esteroides por lo menos durante un mes para prevenir confusión con recaídas dependientes de esteroides. El grupo acordó que para la definición de EM , un evento de EMDA no contribuyera al diagnóstico de EM. La presencia de encefalopatía se consideró necesaria para el diagnóstico de EMDA. Se diagnosticaba EMDA recurrente o multifásica si un segundo ataque de EMDA contenía las mismas o nuevas características clínicas respectivamente ^{9,46}.

La RMN puede ayudar a diagnosticar una probable EM desde el primer evento y así iniciar un tratamiento oportuno. Los hallazgos en RMN incluyen áreas ovoides hiperintensas en T2 en la sustancia blanca profunda que a veces refuerza en las secuencias en T1 con la administración de gadolinio como resultado de la disrupción de la barrera hematoencefálica durante la aparición de nuevas lesiones. Las lesiones en RMN no siempre correlacionan con los hallazgos clínicos ni con la discapacidad. El hallazgo de bandas oligoclonales o un índice elevado de IgG en líquido cefalorraquídeo comparado con el sérico también ayuda a establecer el diagnóstico. No se sabe si todos los componentes de los criterios diagnósticos usados en adultos también son aplicables en los niños. La sobreposición clínica y por imagen con otras enfermedades, particularmente con encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA) continúa siendo un problema con implicaciones pronósticas importantes ^{8,46}.

Criterios diagnósticos de EM de Mc Donald ²⁹.

Ataques clínicos	Lesiones Objetivas	Requerimientos adicionales para hacer el diagnóstico
Dos o más	Dos o más	Ninguna: la evidencia clínica es suficiente (la evidencia adicional es deseable pero debe ser consistente con EM)
Dos o más	Una	La diseminación en espacio por RMN; o un LCR positivo y dos o más lesiones de RMN consistentes con EM; u otros ataques que afecten diferentes sitios anatómicos
Uno	Dos ó más	Diseminación en tiempo por RMN; o un segundo ataque
Uno monosintomático	Uno	Diseminación en el espacio por RMN; o LCR positivo más dos o más lesiones consistentes con EM; y diseminación en el tiempo por RMN o segundo ataque clínico
Progresión neurológica sugestiva de EM	insidiosa	LCR positivo y diseminación en el espacio por RMN con evidencia de 9 ó más lesiones cerebrales en T2; o dos o más lesiones medulares; o 4 a 8 lesiones cerebrales y una medular; o PEV positivos con 4 a 8 lesiones en RMN; o PEV con menos de 4 lesiones cerebrales y una lesión medular; y diseminación en el tiempo por RMN o progresión continua por un año

LCR: Líquido Cefalorraquídeo, RMN: Resonancia Magnética Nuclear , EM: Esclerosis Múltiple.

En la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se observan lesiones periventriculares, subcorticales y en cuerpo calloso en las secuencias en T2. También existen lesiones juxtacorticales y corticales con menor frecuencia. Se han descrito lesiones en sustancia gris en el tálamo y en ganglios basales. En ocasiones existe reforzamiento en anillo incompleto

transitorio de las lesiones activas. Puede haber lesiones en tallo y en médula espinal. Las RMN subsecuentes típicamente muestran un aumento en la cantidad de lesiones a lo largo del tiempo, lo cual puede detenerse con los fármacos modificadores de la enfermedad. Es cuestionable la aplicabilidad en niños de los criterios diagnósticos de EM en la RMN. Sólo del 53 al 67% de los pacientes pediátricos cumple los criterios para diseminación en el espacio y en el tiempo en su primer y segundo ataques respectivamente. Hay mayor incidencia de lesiones con efecto de masa en los pacientes pediátricos. Por otra parte, la RMN aporta datos para ayudar en el diagnóstico diferencial entre EM y EMDA. No existen guías publicadas para la monitorización de EM con RMN en niños. Chitnis recomienda obtener una RMN a los 3 y a los 6 meses del primer evento desmielinizante y posteriormente cada año por 5 años y una RMN de médula al menos en una ocasión. Si se ha establecido el diagnóstico de EM, entonces recomienda RMN de encéfalo cada año y médula cervical y torácica cada 2 años^{8,9,46}.

No se han realizado estudios prospectivos de evaluación clínica ni por resonancia magnética nuclear (RMN) para verificar la validez de los criterios de Mc Donald en niños. Se ha visto, por ejemplo, que no existe una correlación tan estrecha entre la severidad de las lesiones en RMN en niños como en adultos¹⁶.

Aunque los criterios diagnósticos de EM pediátrica y del adulto son similares, no son infrecuentes en la infancia lesiones fuera de las áreas típicas o con morfología o intensidad inusuales. Frecuentemente se han reportado placas tumefactas o pseudo-tumorales con efecto de masa y reforzamiento en anillo, así como lesiones con centro pseudonecrotico y con sangrado. Las lesiones pseudotumorales pueden ser grandes con involucro de un lóbulo entero o hemisferio y asociarse con edema difuso y efecto de masa. El 55-66% de las lesiones en pediatría son mayores de 20 mm. de diámetro y frecuentemente existen lesiones pseudoquisticas debido a pérdida de sustancia cerebral.⁴⁵

El perfil de LCR en niños parece ser similar al encontrado en adultos excepto por un poco más de pleocitosis en niños. Las bandas oligoclonales tienen gran sensibilidad (mayor de 90%) en pacientes de 6 a 16 años con EM diagnosticadas, aunque se reporta que niños muy pequeños éstas pueden ser positivas solo en el 10% de los casos⁸. Sin embargo, Waldman reporta que en aproximadamente el 60% de los pacientes con EM de inicio temprano, el análisis de rutina de LCR (número de células, proteínas y glucosa) es normal. El resto de los pacientes presenta una pleocitosis linfocítica (típicamente menos de 50 células/mm³) y / o hiperproteinoorraquia (típicamente menos de 75 mm/dl). Aproximadamente el 80% de los niños con EM tienen aumentada la síntesis de IgG en LCR. Además, las bandas oligoclonales (BOC), marcadores de la síntesis de anticuerpos en el SNC, se presentan en el 85 a 95% de los pacientes adultos con

EM. En los niños, las BOC se presentan en el 40 a 87% de los pacientes y pueden aparecer después en la evolución de la enfermedad, durante la convalecencia o la recaída. Sin embargo las BOC no son específicas de la EM, sino que pueden ser encontradas en infecciones crónicas del SNC, como las panencefalitis esclerosante subaguda, las infecciones virales del SNC, las neuropatías autoinmunes, las mielopatías cervicales y los tumores de SNC ⁴⁶.

El diagnóstico diferencial de la EM es muy amplio. Entre las posibilidades se encuentran tumores, infecciones, trastornos vasculares, metabólicos, mitocondriales, nutricionales y autoinmunes. En primer lugar es necesario determinar si las lesiones son estáticas, progresivas o de evolución episódica. Si existe neuritis óptica se debe descartar sarcoidosis, neuropatía óptica de Leber y deficiencia de vitamina B12. Si existe mielitis, descartar HTLV-1, isquemia, y deficiencia de B12. Si se asocia a cefalea, buscar migraña, síndrome antifosfolípidos y malformación arteriovenosa. Si se encuentra alteración de ganglios basales, se deberá descartar enfermedad de Leigh, enfermedad de Wilson, síndromes postestreptococcicos, histiocitosis y enfermedad de moya-moya. El principal diagnóstico diferencial se establece con la Encefalomielitis Diseminada Aguda (EMDA), caracterizada por una presentación polisintomática asociada con fiebre, encefalopatía, meningismo y posiblemente convulsiones, y que generalmente es monofásica. No existen marcadores clínicos, biológicos ni de RMN para distingan confiablemente EMDA de EM. Hacer el diagnóstico diferencial entre el primer ataque de EM y una EMDA es muy difícil en los niños pequeños. Los principales hallazgos a favor de EMDA son la presentación polisintomática, la encefalopatía, los signos piramidales, la enfermedad viral previa, y la pleocitosis en sangre. La neuritis óptica y las lesiones periventriculares en la RMN están a favor de la EM, pero la neuritis óptica bilateral es más frecuente en EMDA. Los pacientes con EM tienen nuevas lesiones en RMN subsecuentes, mientras que las lesiones de EMDA tienden a resolverse y a no presentarse más, aunque también existen formas multifásicas. Así mismo, el antecedente de un pródromo de enfermedad viral, la fiebre, meningismo, vómito, la ataxia temprana y la afeción de materia gris en RMN son predictivos de EMDA ^{16,46}.

En EMDA la celularidad del LCR puede ser tan alta como 270 cel/mm³, con una media de alrededor de 51 cel/mm³. En la EM la celularidad es más baja (de 0 a 130 cel/mm³, media de 18 cel/mm³) El contenido de proteínas de LCR varía de 0.1 a 3.3 g/dl, media de 0.69 mg/dl) y de 0.2 a 0.99 g/dl con media de 0.38 en EMDA y EM respectivamente. Las BOC se presentan en más de la mitad de los casos de EM pero también pueden presentarse en EMDA ⁴⁶. Debido a la gran sobreposición entre los hallazgos clínicos y de laboratorio entre EMDA y EM, la RMN es una herramienta importante para diferenciarlas. Ambas pueden afectar la sustancia blanca periventricular, subcortical y profunda, la sustancia gris profunda, el tallo, el cerebelo y la

médula espinal. En EMDA es menos frecuente que las lesiones sean periventriculares. Además, la EMDA afecta más frecuentemente los tálamos y ganglios basales con mayor tendencia a la simetría. Si se repite una RMN más de dos meses después del inicio de los síntomas de EMDA, generalmente se observa resolución parcial o completa de las lesiones sin nuevas lesiones. El reforzamiento después de la administración de gadolinio puede observarse en la imagen inicial pero no en las de seguimiento. En la EM se observan lesiones nuevas y que refuerzan en las RMN subsiguientes aunque el tiempo para desarrollar nuevas lesiones es impredecible.

Diferencias clínicas y paraclínicas entre EM y EMDA ¹⁸		
	EM (%)	EMDA (%)
Infeccción previa	16-38	51-74%
Presentación polisintomática	38-67	91-100
Encefalopatía	13-15	69-75
Convulsiones	0	17
Vía Piramidal	23	71
Tractos largos	69	86
Neuritis óptica unilateral	23	0
Neuritis óptica bilateral	8	23
Pleocitosis en LCR	22-37	51-64
Hiperproteinorraquia	18-33	36-60
Bandas oligoclonales	40-64	5-29
Lesiones en RMN		
Periventriculares	57-92	0-44
Subcorticales	92	91
Substancia blanca profunda	11	100
Substancia gris	0	12
Tallo	50-72	56-86
Substancia blanca cerebelar	33	31
Pedúnculos cerebrales	17	9
Tálamo	8-25	40-41
Ganglios Basales	8	28
Cápsula interna	17	28
Médula espinal	19-25	11-28

En el 2007 se publicó el consenso sobre las definiciones propuestas de esclerosis múltiple pediátrica y trastornos relacionados, incluyendo EMDA y neuromielitis óptica ²⁶. Según este consenso, para diagnosticar EM pediátrica se requieren:

- Múltiples episodios de desmielinización del SNC separados en tiempo (al menos un mes) y espacio, tal y como se especifica en adultos, sin embargo, incluyendo en este grupo sólo a pacientes menores de 10 años.
- La RMN puede ser usada para identificar la diseminación en el espacio y debe mostrar 3 de las siguientes cuatro características: 1) 9 o más lesiones en substancia blanca o una lesión que refuerce con gadolinio; 2) 3 ó más lesiones periventriculares; 3) una lesión juxtacortical; 4) una lesión infratentorial. ^{25, 46}.
- La combinación de un LCR anormal y dos lesiones en RMN, de las cuales una debe de estar en el encéfalo, también puede cumplir el criterio de diseminación en el espacio. El LCR debe mostrar, ya sea bandas oligoclonales, o un índice elevado de IgG.
- La RMN puede usarse para completar el criterio de diseminación en el tiempo después del primer evento clínico, aún en la ausencia de un nuevo evento clínico

desmielinizante; lesiones nuevas en T2 o que refuercen con gadolinio deben desarrollarse después de 3 meses del primer evento clínico.

- Un episodio consistente con las características clínicas de EMDA no se pueden considerar como un primer evento de EM, a menos que en el curso de la enfermedad ocurra un tercer evento que confirme la EM.

Según este consenso, es necesaria la exclusión de EMDA para hacer el diagnóstico de EM. La definición propuesta de esta enfermedad incluye:

- Un primer evento clínico con causa presumiblemente inflamatoria o desmielinizante con inicio agudo o subagudo que afecte áreas multifocales del SNC. La presentación clínica debe ser polisintomática y debe incluir encefalopatía definida como una o más de las siguientes: 1) cambio en el comportamiento, o 2) alteración de la conciencia.
- El evento debe ir seguido de mejoría clínica, de RMN o ambas, aunque puede haber secuelas residuales.
- Sin historia de episodios clínicos con características de un evento desmielinizante previo.
- Sin otras etiologías que expliquen el cuadro.
- Los síntomas nuevos o fluctuantes, o hallazgos en RMN que ocurran en los 3 primeros meses de iniciado el cuadro, se consideran parte del evento agudo.
- Imágenes en RMN con lesiones focales o multifocales que incluyen predominantemente materia blanca sin evidencia radiológica de cambios destructivos en materia blanca previos.
- Si se repite el cuadro posteriormente con las mismas características, se clasifica como EMDA recurrente.
- Si se repite el cuadro con nuevas características y cambios en el estado mental, se clasifica como EMDA multifásica.
- Si el cuadro se repite antes de tres meses o antes de un mes de haber suspendido los esteroides, el cuadro corresponde al mismo cuadro de EMDA.

Tratamiento

Los tratamientos que se utilizan actualmente para el manejo de la EM actúan principalmente a nivel de los mecanismos fisiopatológicos inmunológicos de la EM, aunque recientemente se ha sugerido que el acetato de glatiramer (AG) también puede proveer neuroprotección. El tratamiento, tiene dos objetivos principales: 1) acelerar la recuperación y prevenir la

discapacidad después de una recaída y 2) reducir la frecuencia de recaídas y prevenir la progresión de la enfermedad.

En la práctica clínica actual, se utilizan cursos breves de esteroides IV a altas dosis como el tratamiento de elección para los brotes agudos de EM, seguidos de un curso de reducción de esteroides por vía oral. Se han utilizado otros fármacos incluyendo inmunoglobulina IV, ciclofosfamida, ciclosporina y azatioprina.

En cuanto a los fármacos inmunomoduladores existen tres medicamentos aprobados para disminuir la frecuencia de recaídas de esclerosis múltiple y reducir la progresión de la discapacidad: el interferón (IFN), el acetato de galatriamato y la mitoxantrona.

Existen fármacos que aún están en fase II de investigación, incluyendo el natalizumab, un anticuerpo monoclonal contra la integrina alfa-4, las estatinas inhibidoras de la 3 hidroxil-3-metil-glutaril conenzima A reductasa y el Rituximab, que es un anticuerpo monoclonal genéticamente diseñado contra el antígeno CD-20 de los linfocitos T.

El tratamiento de la esclerosis múltiple se maneja mejor mediante un equipo multidisciplinario que incluye neurólogo, psicólogo o psiquiatra, evaluación neuropsicológica, terapia física, apoyo de enfermería y en ocasiones un urólogo. La rehabilitación debe comenzar oportunamente para reducir las complicaciones de la inactividad y proporcionar retroalimentación positiva al progreso del niño. Los pacientes deben ser monitorizados rutinariamente, frecuentemente durante el episodio agudo y después a los 3, 6 y 12 meses, con seguimiento anual en pacientes estables.⁴ El tratamiento farmacológico se puede clasificar en: 1) tratamiento de las recaídas, 2) fármacos modificadores de la enfermedad (FME) o inmunomoduladores que son utilizados para alterar la actividad biológica de la enfermedad y prevenir la discapacidad neurológica 3) tratamiento sintomático (espasticidad, fatiga, dolor neuropático, disfunción vesical, fatiga) y 4) agentes neuroprotectores que están siendo estudiados para prevenir y reparar la lesión nerviosa .

Las guías para el tratamiento de la esclerosis múltiple en adultos indican el tratamiento de las recaídas con altas dosis de esteroides. El tratamiento con azatioprina, mitoxantrona, plasmaféresis, inmunoglobulina y bolos de esteroide para mantenimiento es opcional dada la poca evidencia acerca de su efectividad y seguridad³⁴. Se cuestiona el uso del IFN y del AG por su alta relación costo/beneficio³⁵.

Al evaluar la evidencia de los medicamentos que modifican la actividad biológica de la enfermedad en niños, un reto es la dificultad para predecir la evolución de la enfermedad y la falta de buenas medidas de efectividad. La meta de cualquier tratamiento es prevenir la discapacidad a largo plazo. La eficacia de nuevos tratamientos se ha estudiado principalmente por periodos de tiempo cortos. Además, la escala extendida de nivel de discapacidad (EDSS) que se usa como medida de eficacia en los estudios de adultos no ha sido validada para su uso en niños. Los niños con EM pueden tener disfunción cognitiva que no ha sido evaluada como medida de efectividad, y aunque en la MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) se le da importancia al funcionamiento mental, tampoco esta escala ha sido validada en niños. Actualmente, la mayoría de los estudios utilizan la tasa de recaídas a corto plazo como una medida de eficacia así como los datos en la RMN (lesiones T2, atrofia y hoyos negros en T1) aunque hay muy pocos estudios que incluyan niños.

En una encuesta internacional realizada a neurólogos, el 40% de los latinoamericanos iniciarían tratamiento con glucocorticoides inmediatamente en un paciente con un evento de desmielinización aislado con una resonancia magnética cerebral que evidencie diseminación espacial acorde a los criterios de Mc Donald frente a un 67% de los estadounidenses y un 15% de los europeos quienes esperarían a tener una resonancia de tres meses después⁷. En el caso de un paciente con EM que no ha tenido recaídas en los últimos 2 años, la mayoría de los neurólogos estadounidenses iniciaría tratamiento, mientras que la mayoría de los europeos lo haría sólo si la resonancia tuviera datos de actividad. Los neurólogos latinoamericanos están divididos entre estas dos posturas. Los datos anteriores evidencian el poco consenso que existe a nivel mundial acerca del tratamiento de la esclerosis múltiple en niños y la necesidad de realizar mayor investigación sobre este tema.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1. Pregunta general:

¿Qué fármacos se utilizan para el tratamiento de esclerosis múltiple en niños y cuáles son sus efectos?

2. Preguntas específicas:

a. ¿Los fármacos utilizados para tratar adultos con Esclerosis Múltiple, son los mismos que los utilizados en niños con Esclerosis Múltiple?

b. ¿Cuáles son los esquemas terapéuticos que se han utilizado en población pediátrica para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple?

c. ¿Qué efectos adversos tienen en los niños los fármacos utilizados para el tratamiento de la esclerosis múltiple?

JUSTIFICACIÓN

En la práctica clínica, para el tratamiento de la esclerosis múltiple en niños se utilizan las guías estudiadas y aceptadas para pacientes adultos. Sin embargo, no se encontraron en la literatura guías acerca del tratamiento de la Esclerosis Múltiple en niños y existen muy pocos ensayos clínicos sobre este tema. No han sido analizados los fármacos utilizados, ni la respuesta que han presentado los pacientes a los mismos. Es necesario analizar la información disponible para realizar guías de tratamiento para la atención de pacientes con EM.

OBJETIVOS

Conocer los medicamentos empleados para el tratamiento de Esclerosis Múltiple en niños y revisar su utilidad y efectos adversos. Esta investigación se llevará a cabo como base para posteriormente realizar el análisis de los esquemas terapéuticos que se han utilizado en el Instituto Nacional de Pediatría (INP).

Objetivos Específicos:

-Describir las indicaciones, la farmacología, los esquemas terapéuticos, los efectos secundarios y la eficacia reportados de los medicamentos que se han utilizado en el Instituto Nacional de Pediatría para tratamiento de Esclerosis Múltiple en niños.

TIPO DE ESTUDIO: Revisión cualitativa de la literatura

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Tipos de estudio: Estudios originales (reporte de caso, series de casos o ensayos clínicos) en el que se analice el uso de un tratamiento farmacológico en niños con esclerosis múltiples.

No fue posible excluir los estudios en cuanto a la calidad o tipo de éstos debido a que para la mayoría de los tratamientos no existen ensayos clínicos en pacientes pediátricos.

Tipos de participantes: pacientes menores de 18 años con diagnóstico de esclerosis múltiple mediante criterios de Poser o de Mc Donald en fase de recaídas y remisiones o secundariamente progresiva. Se excluyeron los estudios que no estaban realizados en pacientes pediátricos.

Tipos de intervención: se incluyeron todos los trabajos que estudiaran un tratamiento farmacológico: esteroides, interferon, acetato de glatiramer, ciclofosfamida, azatioprina, natalizumab, inmunoglobulina, mitoxantrona y metrotexate. No se excluyeron en base a dosis utilizadas o duración de los tratamientos

Tipos de medidas de desenlace: se incluyeron los estudios que midieran efectos adversos clínicos, efectos adversos de laboratorio, progresión de discapacidad mediante la escala extendida de estatus de discapacidad (EDSS), la tasa anual de recaídas y los hallazgos en resonancia magnética nuclear (RMN)

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

El 09 julio del 2007 se realizó la búsqueda en MEDLINE (PubMed) utilizando el término MeSH "Multiple Sclerosis" con el subtítulo "drug therapy" ("multiple sclerosis/drug therapy" [MeSH]) y aplicando los siguientes límites: cualquier fecha, estudios en humanos, cualquier tipo de referencia, cualquier género, en inglés, español o francés, y solamente en niños (0 a 18 años).

Se revisaron a mano todas las referencias de los artículos relevantes, así como todos los "artículos relacionados" proporcionados por PubMed de estos artículos para encontrar estudios adicionales.

De los artículos de revisión sobre el tratamiento de la esclerosis múltiple en niños que se obtuvieron en la búsqueda, se revisaron manualmente todas sus referencias para encontrar estudios adicionales que cumplieran los criterios de inclusión.

Así mismo se realizó la búsqueda electrónica en las bases de datos Artemisa, Imbiomed y Scielo para encontrar referencias latinoamericanas, mediante el término “esclerosis múltiple” y se revisó manualmente si los registros recabados cumplían con los criterios de inclusión.

RESULTADOS

De la búsqueda en MEDLINE se obtuvieron 52 registros de los cuales se leyeron los resúmenes y se descartaron los que no incluían población pediátrica o no estudiaban un tratamiento. Se incluyeron los estudios originales, desde reporte de caso, serie de casos y ensayos clínicos. Sólo 3 estudios cumplieron los criterios de inclusión: dos estudios retrospectivos y un reporte de caso. No se encontraron estudios que cumplieran criterios de inclusión en las bases de datos latinoamericanas. Mediante la búsqueda en las referencias de artículos originales y en los artículos de revisión y en los “artículos relacionados” proporcionados por PubMed Se encontraron 11 estudios más.

1. Tratamiento de las recaídas

El objetivo del tratamiento de las recaídas es acortar la duración de las mismas y limitar sus consecuencias. No afecta el riesgo de recaídas subsecuentes o la progresión de la discapacidad. Por lo tanto se ofrece el tratamiento sólo a las recaídas discapacitantes y no a las leves o las que se resuelven espontáneamente. No se han realizado ensayos clínicos para el tratamiento de las recaídas en niños con EM por lo que se tratan como en los adultos, con bolos de glucocorticoides, o, con menor frecuencia con inmunoglobulina intravenosa (IgIV)..

Glucocorticoides .

Los esteroides como la metilprednisolona intravenosa (IV) son la base del tratamiento para los ataques agudos o recaídas en EM. Suprimen el sistema inmune de muchas formas, alterando los perfiles de citocinas, modulan subtipos de células T, inhiben la síntesis de la metaloproteinas de la matriz extracelular, reducen la producción en LCR de anticuerpos contra la proteína básica de mielina y las bandas oligoclonales, reducen la expresión de proteínas endoteliales involucradas en la diapedesis celular hacia el SNC y disminuyen la cantidad de células T-CD4 y B proinflamatorias^{4,46}.

No se encontraron estudios donde se evaluara el uso de esteroides en pacientes pediátricos con esclerosis múltiple. Se cuenta con evidencia clase I en adultos de que los glucocorticoides aceleran la recuperación funcional después de un ataque agudo²⁰. En un metaanálisis en el que se estudió la eficacia de los glucocorticoides a altas dosis y bajas dosis para el tratamiento de recaídas de esclerosis múltiple, se encontró una diferencia media de 0.76 en la Escala Extendida De Nivel de Discapacidad, sin diferencia entre los grupos tratados con altas y con bajas dosis³². En la revisión Cochrane actualizada en el 2000 que incluye seis ensayos, se

incluyeron 377 pacientes (199 recibieron tratamiento y 178 placebo). Los medicamentos estudiados fueron metilprednisolona (140 participantes) y ACTH (237 participantes). Tanto la metilprednisolona como la ACTH mostraron efecto protector en contra de un deterioro del estado clínico de la enfermedad dentro de las primeras 5 semanas de tratamiento. (OR 0.37, intervalo de confiabilidad de 95% de 0.24 a 0.57) con un ligeramente mayor pero no significativo efecto de la metilprednisolona en su forma intravenosa. No se observó diferencia entre los cursos cortos (5 días) y los largos (15 días) de tratamiento. No hay datos disponibles más allá de un año de seguimiento para indicar si los esteroides o la ACTH tienen algún efecto en la progresión de la enfermedad a largo plazo. Se concluye que la evidencia favorece el tratamiento con metilprednisolona para las exacerbaciones agudas de EM sin datos suficientes para estimar de manera confiable el efecto de los corticoesteroides en la prevención de nuevas exacerbaciones o reducir la discapacidad. Es necesario realizar estudios que evalúen la relación riesgo /beneficio y los efectos adversos a largo plazo. Ninguno de los estudios evaluados incluye pacientes pediátricos ^{6, 14, 32}.

Generalmente no se da tratamiento a las recaídas leves o que se resuelven espontáneamente, sólo las asociadas con deterioro neurológico significativo que interfieren con el desempeño en la vida diaria. El tratamiento de las recaídas en adultos con EM consiste en administrar altas dosis de glucocorticoides (500 a 1 g IV de metilprednisolona diario por 3 a 5 días). Una reducción de esteroides por vía oral durante 10 a 20 días puede usarse para recaídas severas. Dosis más bajas de esteroides aparentemente son menos eficaces. Dosis equivalentes de glucocorticoides orales pueden ser tan bien toleradas como la forma intravenosa ^{2, 8, 27, 38}.

En los pacientes pediátricos con EM se ha adaptado el esquema en función del peso y generalmente varía de 10 a 30 mg/k/día de metilprednisolona IV por 3 a 5 días, dependiendo de la severidad de la recaída, la tolerancia y la dosis acumulada de esteroides. Las infusiones no necesariamente requieren hospitalización, aunque es necesario monitorizar la presión arterial, la glucosa urinaria y el potasio sérico. Waldman recomienda una reducción gradual de los esteroides durante 14 días. ^{4,9,46}. Banwell B. aplica a su protocolo de tratamiento de EM en niños, solumedrol intravenoso 20-30mg/k/dosis por 3 a 5 días. Si ocurre resolución completa de los síntomas, no da dosis de reducción de prednisona; para los niños con resolución incompleta, da prednisona a 1mg/k/día disminuyendo 5 mg cada 2 a 3 días. Los efectos secundarios de los esteroides, ya conocidos, son más frecuentes entre más prolongado sea el tratamiento, siendo bien tolerado si éste no dura más de 10 a 21 días ⁴.

Los efectos adversos son más frecuentes con tratamientos prolongados y a mayores dosis acumuladas. Los cursos cortos (3 a 5 días) de esteroides a altas dosis son bien tolerados.

Efectos poco frecuentes de la metilprednisolona intravenosa incluyen irritabilidad o hiperactividad, cambios del apetito e insomnio. La hipertensión y la hiperglicemia son poco frecuentes con cursos cortos, así como la hipokalemia. La toxicidad gástrica se puede prevenir sistemáticamente con antiácidos y antisecretores. Las dosis acumuladas elevadas de esteroides conllevan mayor riesgo de efectos adversos que son de particular importancia a edades pediátricas. Efectos adversos graves reportados en adultos incluyen pancreatitis, psicosis y depresión. Si la exposición a corticoesteroides es breve (menor de 10 a 21 días) los efectos adversos son pocos, sin embargo, los niños con EM y recaídas frecuentes que requieren cursos repetidos de esteroides (más de dos cursos por año) se encuentran en alto riesgo de complicaciones como osteoporosis, necrosis avascular de cadera, inmunodepresión, hiperglicemia, obesidad, edema pedio, supresión adrenal, acné, alteraciones de la personalidad, cataratas, glaucoma e hipertensión así como un riesgo muy importante de retraso en el crecimiento. Puede ocurrir corticodependencia (insuficiencia suprarrenal) y, con menor frecuencia, corticorresistencia (recurrencia de los síntomas neurológicos al disminuir la dosis de esteroide). Efectos como el retraso en el crecimiento son específicos de la población pediátrica. Estos efectos adversos a largo plazo incluyendo el retraso en el crecimiento, la osteoporosis y osteonecrosis pueden prevenirse evitando la corticoterapia a largo plazo, los bolos repetidos de esteroide y cursos de reducción prolongados cuando no es necesario ^{4, 8, 9, 21, 48}.

Plasmaféresis

La plasmaféresis se utiliza en las recaídas severas en adultos con EM y en la enfermedad de Devic (neuromielitis óptica) que no se recuperan adecuadamente después de un bolo de esteroides. Esta terapia ha mostrado que mejora la recuperación de recaídas severas en adultos con EM que no respondieron a esteroides. La plasmaféresis no se ha validado en población pediátrica con EM pero se ha reportado como una alternativa potencial para recaídas severas resistentes a esteroide o en quienes se desean reducir los efectos adversos de los glucocorticoides ^{4, 8, 38}.

Varios grupos han investigado esta modalidad terapéutica como parte del tratamiento de pacientes con EM progresiva. Para algunos pacientes que no han respondido a esteroides, la plasmaféresis practicada cada 48 horas por 14 días resultó en un mayor grado de mejoría cuando se comparó con el grupo control. Algunos pacientes tratados con plasmaféresis mejoraron muy rápido, lo cual parece improbable que se deba a reparación de tejido lesionado, en cambio, la velocidad de recuperación puede deberse a cambios rápidos en los electrolitos que resultó en una mejor conducción axonal o en la posible remoción de anticuerpos que afectan la transmisión de impulsos eléctricos ⁴⁶.

Sólo se encontró una referencia publicada sobre el uso de plasmaféresis en niños con EM: es un reporte de caso en el que un niño de 7 años con EM con recaídas frecuentes que requirieron altas dosis de esteroide. Se utilizó un volumen plasmático de albúmina al 5% y se repitió diariamente por tres días. Después de 10 días del inicio de la plasmaféresis su disfunción neurológica mejoró significativamente. Se continuó el tratamiento cada dos semanas por un año y después cada 3 semanas por tres meses, observando deterioro de los signos neurológicos previo a la plasmaféresis y mejoría de éstos unos días después de cada sesión ⁴².

Inmunoglobulina IV

La inmunoglobulina IV bloquea los receptores FC de los macrófagos, altera el perfil de citocinas y se une al complemento circulante. La IgIV se usa típicamente como un adyuvante para las recaídas agudas, aunque también se utiliza a largo plazo para disminuir la tasa de recaídas. En un estudio multicéntrico doble ciego, controlado con placebo, 148 pacientes con EM RR tratado con IgIV (0.15-0.2 g/k) mensuales por dos años, se observó una reducción del 49% en la tasa de recaídas con una posible reducción del grado de discapacidad no significativo. En un estudio, el número de lesiones total y de lesiones que refuerzan, observadas en la RMN disminuyó en un 60% comparadas con placebo. Por lo tanto, aparentemente la IgIV puede reducir la tasa de recaídas en la EM pero probablemente tiene poco efecto en la progresión de la enfermedad ⁴⁶. En una revisión sistemática Ferguson descarta la utilidad de la IgIV para el tratamiento de la EM ¹³.

La inmunoglobulina intravenosa en dosis de 0.15 a 0.2 g/k al mes parece reducir la frecuencia de recaídas después del primer ataque. Sin embargo el uso de inmunoglobulina intravenosa junto con metilprednisolona no dio mejores resultados que el esteroide solo ³. Los niños que no responden o que dependen de altas dosis de corticosteroides son candidatos para tratamiento con inmunoglobulina para el tratamiento de los síntomas agudos. Sin embargo no existe evidencia clara de su eficacia en adultos ^{22,38}.

Aunque la IgIV parece reducir la tasa de recaídas y la actividad detectada en RMN, no se ha probado que la IgIV mejore la función en pacientes con discapacidad establecida. La IgIV no mejoró la recuperación visual en adultos con neuritis óptica, ni retrasó el tiempo de progresión de discapacidad en adultos con EM secundariamente progresiva.³

La revisión Cochrane realizada en el 2003 se incluyeron 168 participantes de 2 estudios. Se observó una reducción en la tasa de recaídas y un aumento del tiempo ocurrido hasta la primera recaída durante el tratamiento con IgIV, pero no se reportaron medidas de progresión de la enfermedad ni los resultados de RMN que apoyaran la información clínica. Se concluye que existe evidencia que apoya el uso de IgIV como tratamiento preventivo de recaídas en la EM de recaídas – remisiones pero se deben de realizar más estudios que incluyan RMN y medidas de progresión. Se reportan una frecuencia menor al 5% de efectos adversos en los participantes de los ensayos incluidos²².

Existen reportes de casos que apoyan el uso de IgIV en niños en quienes la corticoterapia fracasó en mejorar la severidad de un ataque agudo de desmielinización. En un total de 12 reportes, diez de los 12 pacientes tratados se reporta una recuperación completa de los síntomas clínicos. Los niños con desmielinización severa de cualquier tipo que no responden a esteroides IV, aquellos que recaen al retirar el esteroide, los pacientes en quienes los esteroides están relativamente contraindicados (diabéticos o con necrosis avascular) o niños con recaídas frecuentes en quienes la exposición total a corticoesteroides es alta, son candidatos para tratamiento con IgIV como tratamiento para los síntomas agudos⁴. No existen reportes publicados sobre el uso de IgIV mensual para prevenir las recaídas o retrasar la discapacidad. Se ha propuesto el uso de IgIV para los niños con EM cuyos síntomas recurren en los días o semanas siguientes a la suspensión de los esteroides. El régimen reportado es de 0.4 g/kg inicialmente por 5 días, seguido de un bolo cada 1 a 3 meses por 6 meses a 1 año. Un régimen alternativo basado en estudios en adultos consiste en 1g/kg/día de IgIV durante dos días y aparentemente es bien tolerado en la población pediátrica³⁶.

En cuanto a los efectos adversos, los más frecuentes son cefalea, malestar general, fiebre, disnea y meningitis aséptica. Los efectos adversos graves incluyen insuficiencia renal aguda, disfunción hepática, anemia hemolítica, reacciones anafilácticas (particularmente en individuos con deficiencia de IgA), edema pulmonar, trombosis vascular y la potencial transmisión de agentes infecciosos.

2. Tratamientos modificadores de la enfermedad

Los tratamientos modificadores de la enfermedad para pacientes con EM disminuyen el riesgo de recaídas subsecuentes y la progresión de la discapacidad en pacientes con EM. El impacto de los fármacos actualmente aprobados se relaciona más a la prevención de exacerbaciones y su potencial de disminuir la acumulación de discapacidad residual. Actualmente, estos

medicamentos se inician tan pronto como sea posible después del diagnóstico de EM basándose en la evidencia del beneficio del tratamiento temprano. Los tratamientos inmunomoduladores aprobados por la FDA incluyen: 1) el Interferon Beta (IFNB) y 2) el acetato de glatiramer (AG). Éstos disminuyen el riesgo de recaídas aproximadamente un 30% y el número de nuevas lesiones en la RMN en un 30 a 80% en población adulta. Existe evidencia creciente de que el tratamiento temprano con modificadores de la enfermedad, influye significativamente la evolución de la enfermedad y limita la acumulación de discapacidad. El fármaco inmunosupresor mitoxantrona también se ha aprobado para la “EM que empeora” a pesar de los tratamientos descritos. Otros medicamentos que se utilizan en adultos aunque aún no son aprobados, son los bolos mensuales de metilprednisolona, la azatioprina oral, la ciclofosfamida intravenosa, el metrotexate oral y el mofetil de micofenolato oral, la IgIV y la plasmaféresis. El natalizumab fue aprobado en el 2004 pero se retiró del mercado en febrero del 2005 para mayor investigación debido a tres casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Este medicamento se administra como una infusión mensual y ha demostrado que disminuye las recaídas en un 60% y la progresión de la discapacidad en un 40% en un periodo de 2 años³⁸.

Hasta ahora ningún medicamento ha mostrado un impacto significativo en la historia natural de la EM en su forma progresiva. Como la discapacidad progresiva casi nunca ocurre durante la niñez, es fundamental prevenir las recaídas en estos pacientes durante la fase de recaídas-remisiones de la enfermedad con la esperanza de que el tratamiento también retrase el inicio de una forma secundariamente progresiva.

Los pacientes que participaron en ensayos clínicos de los tratamientos modificadores de la enfermedad eran todos mayores de 18 años. Por ahora, dado el pequeño número de pacientes pediátricos con EM y la eficacia probada en pacientes adultos, es poco probable que se realicen en el futuro ensayos clínicos en niños para probar la eficacia de éstos medicamentos ya aprobados en adultos. De hecho, la eficacia del uso temprano de los modificadores de la enfermedad en la discapacidad a largo plazo, ha impulsado a los pediatras a tratar a niños con EM con medicamentos aprobados en adultos con esta enfermedad. Algunas cohortes recientes sugieren que estos medicamentos son bien tolerados y que los efectos adversos son similares a los observado en adultos³⁸.

A. Inmunomoduladores

Interferón Beta (IFN-B).

La idea de utilizar interferones para el tratamiento de la EM surgió de la teoría de que algún agente viral contribuye a la patogénesis de la EM. Sin embargo, es poco probable que el principal mecanismo de acción del IFN esté relacionado con su actividad antiviral. Todavía está en estudio el mecanismo preciso de acción de los IFN en la EM. Después de su inyección intramuscular o subcutánea el IFNB se une a receptores específicos localizados en la superficie de las células del sistema inmune e induce una desviación hacia una respuesta inmune tipo Th2, atenúa la inflamación de tipo Th1, reduce la penetración de las células inmunitarias a través de la barrera hematoencefálica y así disminuye las lesiones inflamatorias del SNC. Los IFN inducen la transcripción de genes conduciendo a una disminución en la producción de IFN gama por las células mononucleares, influyen en la producción de citoquinas inflamatorias, inhiben la presentación de antígenos por las células presentadoras de antígenos, inhiben la inducción de la proliferación de células T y pueden impedir la entrada de células T activadas al SNC por la expresión de metaloproteinasas de la matriz y la expresión de moléculas de adhesión^{3,8,46}.

Se han aprobado dos tipos de IFN-B. El IFNB-1a (Abonex® Biogen Idec, Cambridge MA; Rebif®, Sero, Geneva, Switzerland) y un IFNB-1b (Betaserón®, Berlex, CA). El IFNB-1a se encuentra en dos presentaciones: Abonex®, una inyección intramuscular de 30 mcg que se aplica una vez a la semana y Rebif® de 22 o 44 mcg que se aplica como inyección subcutánea 3 veces por semana. El IFN-1b (Betaserón®, 8 millones de UI o 250 mcg) se administra de forma subcutánea cada 48 hrs. Aunque no existen recomendaciones para su aplicación en niños menores de 10 años, la dosis se ajusta para reducir los efectos adversos y aumentar la tolerancia y el IFN generalmente se inicia a 1/5 o 1/4 de la dosis de adultos y se incrementa paulatinamente según la tolerancia. Los pacientes menores de 10 años o 30 kg. generalmente se mantienen con una dosis de la mitad que la del adulto. En el caso del IFNB-1a (Rebif®) muchos pacientes se mantienen con la mitad de la dosis de 22mcg 3 veces a la semana hasta que una recaída hace que se aumente la dosis a 44mcg tres veces a la semana. Las inyecciones frecuentes son desagradables, particularmente en los niños. Además, los pacientes pueden desarrollar reacciones en el sitio de inyección que incluyen dolor, eritema o edema, reacciones alérgicas y en casos extremos infección, necrosis de la piel y lipoatrofia. La limpieza cuidadosa del sitio de aplicación, aplicar el medicamento a temperatura ambiente y el uso de crema anestésica puede mejorar algunos de estos efectos adversos, y es importante rotar los sitios de aplicación. Otros efectos adversos comunes son los síntomas gripales incluyendo escalofríos, fiebre, mialgias,

diaforesis y malestar general; también se ha reportado elevación transitoria de enzimas hepáticas y leucopenia o leucocitosis. Los interferones están contraindicados en paciente con historia de hipersensibilidad al IFN natural o recombinante, a la albúmina humana o algún otro componente de la fórmula. No se conocen interacciones con otros medicamentos. El uso concomitante de esteroides y tratamientos sintomáticos no se ha asociado a efectos adversos en los ensayos clínicos ^{3,9,27}.

Se ha demostrado una reducción significativa de 34% en la tasa de recaída, una mayor proporción de pacientes libres de recaídas y una reducción en las lesiones en T2 de la RMN en el grupo que recibió dosis altas de IFN-B1b por dos años con lo que se aprobó el uso de Betaseron® ³. Posteriormente se aprobaron dos presentaciones de IFN-1a. Un estudio aleatorizado con 30 mcg semanales de Abonex® demostró eficacia para prolongar el tiempo para alcanzar la discapacidad y para reducir la frecuencia de recaídas en un 32% en pacientes que recibieron 2 años de tratamiento ³. El ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo demostró que la aplicación subcutánea de 22 o 44 mcg de Rebif® tres veces por semana reduce significativamente las recaídas clínicas, y se asocia a un retraso para la progresión de la enfermedad y una reducción de las lesiones en RMN en los pacientes tratados. ^{3,39}

El interferón Beta tiene un nivel de evidencia I en adultos para reducir la frecuencia de ataques, y probablemente un efecto para disminuir la progresión de la enfermedad ¹⁷. La revisión Cochrane actualizada en 2001 incluyó siete ensayos clínicos con 919 pacientes. Se demostró que el interferón reduce significativamente la ocurrencia de exacerbaciones (riesgo relativo -RR- de 0.80, intervalo de confianza del 95% de 0.73 a 0.8 , $p < 0.001$) y de la progresión de la enfermedad (RR de 0.69, intervalo de confianza de 95% de 0.55 a 0.87, $p = 0.002$) después de dos años de la aleatorización, sin embargo hubo pacientes que abandonaron el tratamiento. En el peor escenario posible, es decir, si en todos los que abandonaron el tratamiento hubiera progresado la enfermedad, se pierde la significancia de estos efectos (RR 1.31, IC 95% 0.6 a 2.89, $p=0.5$). Fue imposible realizar análisis cuantitativos respecto al efecto del IFN en la RMN debido a que no se reporta en todos los casos y a que la tecnología de RMN ha evolucionado a lo largo de los años. Los efectos colaterales tanto clínicos como de laboratorio fueron más frecuentes en los participantes tratados que en los controles; no existe información después de los dos años de seguimiento. No se reportó el impacto del tratamiento con IFN y de sus efectos adversos en la calidad de vida de los pacientes en ningún ensayo. Se concluye que la eficacia del interferón en las exacerbaciones y en la progresión de la enfermedad en los pacientes con EM en su modalidad de recaídas y remisiones es pequeña después de uno o dos años de tratamiento. Un seguimiento más largo y el reporte más uniforme de los resultados clínicos y de RMN en los ensayos analizados hubiera podido aportar

conclusiones más convincentes. Ninguno de los ensayos incluidos en la revisión Cochrane incluía pacientes pediátricos ⁴⁰.

Mikaeloff reporta el análisis de una serie de 16 casos pediátricos con EM de recaídas severas o frecuentes (más de 1 al año) tratados con IFN-beta en cualquiera de sus 3 preparaciones y se utilizaron las dosis para adultos excepto el menor. El promedio de edad al inicio de la enfermedad fue de 13 años (8.5-15.8 años). La edad media al iniciar el tratamiento fue de 15.5 años (10.5 a 17 años) . La duración media del tratamiento fue de un año (0.5 a 2.5 años). Reporta como efectos adversos síntomas gripales en 11 casos . Un paciente presentó hipertransaminasemia y no se reportaron efectos hematológicos. Cuatro pacientes (25%) abandonaron el tratamiento por presentar recaídas frecuentes pero ninguno por los efectos colaterales ³¹.

Pohl revisó los casos de 120 niños reportados en la literatura. Se encontraron 3 casos de efectos adversos graves (una reacción sistémica edematosa y depresión), un paciente desarrolló elevación marcada de transaminasas hepáticas después de comenzar la terapia con IFN, tenía historia de hepatitis viral 5 años previos y había tolerado 3 años de terapia sin elevación de las enzimas; se cambió la presentación a la de 1 vez por semana por falta de adherencia al tratamiento y desarrolló elevación de las enzimas hepáticas a más de 10 veces su valor normal.. La biopsia hepática y los marcadores séricos confirmaron una hepatitis autoinmune que pudo o no estar relacionada con el IFN. Las pruebas de funcionamiento hepático en el resto de los 120 niños revelaron elevación leve de las enzimas en el 21 al 35% de los niños, principalmente menores de 10 años de edad. Se recomienda monitorizar las pruebas de función hepática mensualmente durante los primeros 6 meses. Se ha reportado leucopenia transitoria leve en un menor número de pacientes y debe ser monitorizada. No hay reportes de mayor susceptibilidad a infecciones, no se ha reportado afección en el crecimiento, ciclos menstruales o en el inicio de la pubertad ³⁷. Por su parte, Waubant estudia la seguridad del IFNB-1a (Abonex®) en 6 niños menores de 16 años retrospectivamente, con una duración media del tratamiento de 17 meses (5 a 36) . Un paciente inició el tratamiento a la tercera parte de la dosis (10mcg semanales), dos pacientes la iniciaron a la mitad de la dosis (15 mcg semanales) y 6 pacientes a dosis completa (30mcg semanales); a todos excepto al menor (8 años) se les incrementó la dosis gradualmente hasta alcanzar dosis completa en el lapso de un mes. Los efectos adversos incluyeron síntomas gripales en el 44%, cefalea (44%), fiebre (22%), mialgias (22%) y reacción local (11%) ⁴⁷.

En un estudio retrospectivo posterior se analizaron los efectos de IFN beta-1a (Rebif) en un grupo de 36 niñas y 15 niños menores de 18 años. Iniciaron las manifestaciones clínicas de la enfermedad antes de los 16 años (edad promedio de inicio de 13.4 años). El tratamiento se

inició a la edad promedio de 14.6 años después de una duración media de la enfermedad de 2 años. Fueron tratados por un tiempo medio de 1.8 años (rango de 1 a 52 meses) Los efectos adversos más frecuentes fueron síntomas gripales (65%), leucopenia asintomática (27%) e hipertransaminasemia (35%). Los síntomas gripales fueron exitosamente prevenidos con paracetamol o ibuprofeno en todos los niños excepto dos. 41% de los pacientes presentó anomalías de laboratorio, todas ellas asintomáticas (anemia, tomobocitopenia, leucopenia, neutropenia) que remitieron a pesar de continuar con el tratamiento. Sólo un niño, menor de 8 años, presentó elevación importante de las transaminasas, lo cual remitió al disminuir la dosis de 44 a 22 mcg de IFN-beta1a. Dos pacientes experimentaron reacciones adversas graves: el primero, de 12 años, presentó una reacción sistémica que incluía edema, debilidad, fatiga y derrame pleural leve. Otro niño desarrolló un trastorno depresivo del ánimo. En cuanto al efecto en la actividad de la enfermedad, Pohl encontró una reducción en la tasa anual de recaídas de 1.9 antes del tratamiento a 0.8 después ³⁷.

En el 2006, Banwell et. al, estudiaron retrospectivamente la dosis, seguridad y tolerancia del IFNB 1b en 43 niños diagnosticados con EM que habían sido tratados por un periodo de 29.2 meses. La edad media al inicio del IFN fue de 13 años. Ocho niños eran menores de 10 años. Los efectos adversos más comunes incluyeron síntomas similares al resfriado (35%), alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático (26%) y reacciones locales en el sitio de infección (21%) No se detectaron efectos adversos serios o inesperados. El tratamiento se inició a dosis completas (8 millones UI o 250 mcg) en 15 niños, de los cuales todos eran mayores de 10 años. Los niños más pequeños se trataron con $\frac{1}{4}$ a la mitad de las dosis completa y se incrementaron lentamente. Dos niños, ambos menores de 10 años no pudieron tolerar el incremento de la dosis. El tratamiento se discontinuó en 25 de los 43 pacientes después de un lapso medio de 111 semanas por diferentes razones como una percepción personal de falta de efectividad, costo del medicamento, falta de adherencia, dolor en el sitio de inyección y cambio en el diagnóstico. Sin embargo, de los 38 pacientes con EM confirmada, la tasa anual de recaídas se redujo en promedio 50% respecto a la tasa previa al inicio del tratamiento ⁵. No se han estudiado los efectos secundarios a largo plazo en niños del IFN. Tenenbaum reporta resultados similares en su estudio prospectivo de 6 años, de 27 niños de 3.8 a 17.9 años tratados por un tiempo promedio de 49 meses. Reporta dos efectos adversos severos: un síndrome artrítico y un intento suicida. Encontró además una reducción en la tasa de recaídas y una reducción en la mediana de EDSS de niños tanto en los menores como en los mayores de 10 años ^{43,44}.

Ghezzi, lleva una cohorte prospectiva de pacientes pediátricos con EM en tratamiento con fármacos IFN B-1a (Abonex®). En su último análisis se incluyen 52 pacientes que iniciaron su

enfermedad a los 11.7 +/- 2.7 años, tienen una duración de la enfermedad de 25.9 +/-0.3 años. 19 pacientes han abandonado el tratamiento aunque por razones ajenas a los efectos adversos. El promedio de seguimiento es de 37.7 +/-17.7 meses. Reporta efectos adversos en el 67%, con síntomas de resfriado en el 33%, cefalea (29%), mialgias (21%) fiebre (11%) fatiga (6%) gastrointestinales (6%), reacción local (4%) anormalidades transitorias de laboratorio (21%) . con una disminución en la tasa anual de recaídas del 2.1 +/- 1.2 a 0.4 +/-0.5 al momento del corte con $p<0.001$ ^{18,19,20}.

Ninguno de los estudios mencionados fue diseñado expresamente para conocer la efectividad del IFNB en la EM, sin embargo se reporta disminución de la tasa anual de recaída en la mayoría de ellos, así como estabilidad en la escala de nivel de discapacidad (EDSS) ^{18, 36, 37, 40}..

Solamente se encontró un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo sobre el uso de IFNB en niños. El objetivo fue determinar la seguridad y eficacia de dosis menores a la estandarizada de IFNB-1^a en pacientes menores de 16 años. Fueron 16 pacientes de los cuales un grupo recibió 15 mcg una vez a la semana y otro grupo recibió placebo, durante 4 años. No ocurrieron efectos adversos significativos y ningún paciente descontinúo el medicamento. Se observó una reducción significativa en la tasa de recaídas ($p=0.04$), progresión de la discapacidad ($p=0.01$) y de lesiones nuevas en T2(0.006) ³⁶.

Hay evidencia de que el inicio temprano de la terapia con IFN-beta tiene un impacto positivo en las secuelas de EM medidas por la discapacidad física o hallazgos en RMN, lo cual apoya el uso de tratamientos agresivos de la EM en niños con la enfermedad. En resumen, el tratamiento con IFNB disminuye la tasa de recaídas aproximadamente en un 30% y la actividad en RMN en un 60% comparado con el placebo, además de aumentar el tiempo para alcanzar la discapacidad ³. Dos estudios de comparación de dosis sugieren que el IFN a dosis más altas y con mayor frecuencia se asocia con mayor efecto terapéutico comparado con los tratamientos cortos (1 o 2 años). Sin embargo, las dosis altas administrados con mucha frecuencia también se asocian con el desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra IFNB en al menos 25% de los pacientes en los primeros 1 a 2 años de tratamiento. Actualmente está claro que el desarrollo de anticuerpos neutralizantes se asocia con una disminución del efecto terapéutico

Acetato de Glatiramer (AG).

El acetato de glatiramer (Copaxone®, Teva-Marion Partners, Kansas City, MO) es un polímero sintético de aminoácidos (ácido L-glutámico, L-lisina, L-alanina y L-tirosina) semejante a la

proteína básica de mielina que aparentemente compite con esta proteína por los sitios de unión a el complejo mayor de histocompatibilidad (CMHC). Este medicamento tiene numerosos efectos en el sistema inmune incluyendo la inhibición de la presentación de antígenos, compite y desplaza a la PBM unida a células inmunitarias, convierte la respuesta de células T CD4 de Th1 a Th2 e induce la síntesis de un factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). También induce la partición de células T supresoras antígeno específicas que producen citocinas antiinflamatorias y genera el desarrollo de tolerancia a antígenos propios en las células presentadoras de antígenos y en los receptores de células T. El AG induce una reacción cruzada antigénica con las células T reactivas a la proteína de la mielina induciendo la producción de células TH-2 supresoras específicas para glatiramerato regulando la inflamación en el SNC. No está claro si el AG tiene propiedades neuroprotectoras^{3,46}.

El AG se administra diariamente como inyecciones subcutáneas de 20 mg. La única contraindicación es la hipersensibilidad al fármaco y no tiene interacciones conocidas con otros medicamentos²⁶ El AG disminuye la tasa de recaídas y de lesiones nuevas en RMN en aproximadamente 30%. No está claro su efecto en la progresión de la discapacidad. El AG cuenta con evidencia clase I en adulto de que reduce la frecuencia de recaídas y probablemente tiene un efecto para reducir la progresión de la enfermedad¹⁹.

Un ensayo multicéntrico controlado doble ciego en adultos demostró una reducción en las recaídas clínicas del 29% comparado con el placebo después de dos años de tratamiento²⁴. En el estudio europeo/canadiense de AG se observó una reducción del 35% en la proporción de lesiones que reforzaban con gadolinio en el grupo tratado comparado con el placebo después de 6 meses de tratamiento. En este estudio de recaídas clínicas en este estudio fue del 33%^{3,32}.

A pesar de estos estudios, se sigue cuestionando la utilidad clínica del AG. La reevaluación de los datos disponibles de varios ensayos clínicos realizados puso en duda la existencia de evidencia estadística del beneficio del tratamiento en la tasa de recaídas. Una revisión de Cochrane concluyó que la evidencia disponible no apoya el beneficio del AG en las medidas clínicas de EM (recaídas o progresión de la discapacidad). A favor de del AG Banwell sugiere un posible efecto neuroprotector del AG³.

La eficacia reportada del AG va del 0 al 33% en reducción de recaídas, pero no se han realizado estudios en niños. En la revisión Cochrane realizada en el 2003, que incluyó 646 pacientes adultos, se concluye que el AG no muestra ningún efecto significativo en la progresión de la enfermedad, medido como deterioro sostenido en la EDSS. No se demostró ningún beneficio los pacientes con EM crónicamente progresiva (progresión a los dos años: RR

0.69, IC 95% 0.33 a 1.46). La frecuencia de efectos adversos reportados no sugiere una toxicidad importante del AG. Los efectos adversos más frecuentemente reportados fueron eventos autolimitados de vasodilatación, opresión torácica, diaforesis, palpitaciones y ansiedad (RR 3.4, IC 95% 2.2 a 5.1, $p < 0.00001$). Las reacciones locales a la inyección de AG se observaron en la mitad de los pacientes lo que vuelve poco probable que los ensayos hayan sido ciegos. Se concluye que el AG no muestra ningún efecto benéfico en las principales medidas de efectividad en EM, es decir, ni en la progresión de la enfermedad, ni en la tasa de recaídas, por lo que no se apoya su uso rutinario en la práctica clínica. Se requieren más investigaciones al respecto, el desarrollo de medidas de discapacidad más confiables, así como incluir la calidad de vida dentro de las medidas de eficacia³³.

No hay ensayos similares a aquéllos llevados a cabo en adultos que se hayan enfocada en la eficacia de este medicamento en niños con EM. Existen, sin embargo, reportes del uso de este medicamento en niños, con dosis de 20mg subcutáneos diarios, la dosis estándar para los adultos. Un niño tratado con AG presentó dolor torácico, sin embargo no se identificaron otras anomalías clínicas o de laboratorio^{3,46}.

Como con el IFNB, los datos preliminares de seguridad sugieren que el AG es bien tolerado en la población pediátrica con EM. Existen menos efectos adversos con el AG que con el IFNB. El efecto adverso más significativo reportado en adultos es una reacción de vasodilatación sistémica asociada con taquicardia. Otros efectos que se reportaron más frecuentemente en los grupos tratados que en los placebo, son reacciones locales, dolor torácico, astenia, infección local, náusea, artralgia, ansiedad e hipertonia. No existen, sin embargo datos disponibles de los posibles efectos adversos a largo plazo y su eficacia no ha sido probada en población pediátrica^{8,27}.

Un pequeño estudio sobre el uso de glatiramer en un grupo de 7 pacientes pediátricos con inicio de la enfermedad entre 8.9 y 16.3 años y duración de la enfermedad de entre 4 meses y 7.5 años encontró que el 28% presentaba dolor en el sitio de la inyección y que el 14% presentaba una reacción sistémica transitoria típica al AG²⁵. Un grupo de 11 pacientes tratado con AG en el estudio ITEMS demostró un perfil de efectos adversos similar¹⁹. En un estudio multicéntrico italiano, publicado en el 2005, Ghezzi se enfocó en la efectividad y tolerancia de los interferones y el AG en los pacientes tratados antes de los 16 años. Se revisaron sesenta y cinco casos, la mayoría fue tratado con Abonex (38), Seguido de Rebif (18) y Betaseron (16) y Copaxone (9). Las recaídas se definieron como la ocurrencia de síntomas nuevos que duraran más de 34 horas con hallazgos objetivos en el SNC en un paciente previamente no afectado, o empeoramiento agudo de síntomas preexistentes que durara más de 24 horas y causa un incremento de al menos 1 en la EDSS

ESTUDIOS ORIGINALES SOBRE EL USO DE IFNB EN NIÑOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Referencia	Tipo de estudio de número de pacientes.	Edad al inicio de enfermedad (años)	Edad al inicio del tratamiento y duración de la enfermedad	Tratamiento Dosis y duración	Efectos adversos	Tasa anual de recaídas pretratamiento y posttratamiento	EDSS
Adams. Pediatric Nerulogy 1999. Jul 21 (1) 481-3 ¹	Reporte de caso 1 paciente	3	7 años	IFNB 4 000000 3 años	Ninguno	Pre: 5 recaídas Post: 0 recaídas	NR
Waubant. Neuropediatrics 2001 Aug;32 (4):211-3 ¹⁷	Retrospectivo (encuesta) 9 pacientes	11 (6-14)	12.7 (8-15) NR	IFNB-1a. 17m	Sint. Gripales 44%, cefalea 44%, fiebre 22%, mialgias 22%, local 11%	Pre: 0.5-2 Pos: 0- 3.4	NR
Mikaeloff et.al . The Journal of Pediatrics 2001;139:443-6 ³¹	Cohorte prospectiva 16 pacientes	13 (8.5-15.8)	15.5 (10.5-17) 1.7 (0.5-5)	IFNB-1a y 1b Abonex 30mcg (13), Rebif 22 mcg (2) , Betaferon 8 000 000 UI (1) 1 año (0.5-2.5)	Sint. gripales (68%) Mialgias (16%) Local (16%) Hematológico (0%) Elevación EH (6%)	NR	Pre: 2.25 (0-4.5) Post: 2 (0-5.5)
Etheridge L. Arch Dis Chile. 2004; 89: 789-791 ¹²	Reporte de caso 1 paciente	4.5	7años	IFNB-1 ^a . Inicia con 2 000000UI e incrementa hasta 6000000	NR	Pre: 8-10 año 1er año: 3 recaídas 2do año: 1 recaída	NR
Ghezzi. Multiple Sclerosis. 2005 11: 420-424 ¹⁹	Cohorte prospectiva 38 pacientes	12.1 +/- 2.6	NR 20m +/- 16m	IFNB-1a. 30mcg 23.3m +/-4m	Sint. Gripales 51%, cefalea 28%, mialgia 17%, local 12%, fatiga 6%, náusea 3%, fiebre 3%. Elevación de ANA 4.5%, leucocitosis 4.5%, Alteración de PFT 9%, elevación EH 9%	Pre: 2.4 +/-1.4 Post:0.4 +/-0.5 P = 0.0003	Pre: 1.4 +/-1.9 Post: 1.4 +/-1.1
Ghezzi. Multiple Sclerosis. 2005 11: 420-424 ¹⁹	Cohorte prospectiva. 18 pacientes	12 +/-2.5	NR 19 +/- 16m	IFNB-1b 34.4m +/- 25	Sint. Gripales 51%, cefalea 28%, mialgia 17%, local 12%, fatiga 6%, náusea 3%, fiebre 3%. Elevación de ANA 4.5%, leucocitosis 4.5%, Alteración de PFT 13.5%, elevación EH 4.5%	Pre: 3.2 +/- 2.3 Post: 0.85 +/- 0.8 P=0.0007	Pre: 1.7 +/-0.7 Post 1.7 +/-1.4
Pohl. Neurology 2005; 64:888-890 ³⁷	Cohorte retrospectiva 51 pacientes	13.4(6.8+/-5.8)	14.6 (8.1-17.9) 2a (1-6.7)	IFNB-1a 22mcg 44mcg (25 pacientes) 1.8 a (1-4.4)	Cualquiera 71%, sint. Gripales 65%, gastrointestinales 10%, hematológicos (39%) , elevación EH (35%) Graves (4%); Depresión 1, reacción sistémica 1.	Pre: 1.9 (0.4-7.6) Post: 0.8	Pre: 1.5 (1-5.5) Post: 1.5
Ghezzi. Neurol Sci. 2005. Dec; 26. Suppl 4:5 183-6 ²⁰	Cohorte prospectivo 70 pacientes	12.4 +/- 2.4	NR 19.2 +/- 23.2	IFN-1 ^a 6000000UI (51) IFNB-1b (16) 36 +/- 24m	Cualquiera (67%), sint. gripales (38%), cefalea (25%) mialgias 19%, locales 18%, náusea 1%, fiebre 9%, elevación EH (5%), leucopenia (8.5%)	IFNB-1a : Pre:1.8 +/- 0.8 Post: 0.4 IFNB-1b: Pre: 1.6 Post: 0.9	Pre: 1.4 +/-0.9 Post: sin cambios
Banwell. Neurology 2006;66:472-476 ⁵	Cohorte retrospectiva. 43 pacientes 8<=10 años 35 > 10 años.	10.9 +/- 3.6 (3-17)	13 +/- 3 25.4 m (1 -110)	IFNB-1b 250mcg 2 pacientes 125mcg 5 pacientes recibieron tratamientos concomitantes.	Mayores de 10 ^a /Menores de 10 ^a : Cualquiera (87%/ 62%), Astenia (0%/2.9%), Sint. Gripales (25%, 37%), elevación EH (62%/10%) Local (25%/20%) Descontinuaron tratamiento (37%/63%)	Pre: 2.4 +/-1.4 Post: 0.4 +/-0.5 P = 0.0003	Pre : 1.4 +/-1.9 Post: 1.4 +/-1.1

Referencia	Tipo de estudio número de pacientes.	Edad al inicio de la enfermedad (años)	Edad al inicio del tratamiento y duración de la enfermedad	Tratamiento Dosis y duración	Efectos adversos	Tasa anual de recaídas pretratamiento y postratamiento	EDSS
Tenembaum. Neurology 2006;67:511-513 ⁴³	Cohorte prospectiva. 8 pacientes	4.2 (2.2-7.5)	6.2 (3.8 - 9.7) 24m (8-37)	IFNB-1a. 22mcg (7) 11mcg (1) (dosis escalonadas) 57.1 m (17 - 89)	Cualquiera (100%), Sint. Gripales (75%), Mialgias/ artralgiás (22%), Local (4%), Trastorno menstrual (1/2), Graves (0%), Elevación transitoria EH (37%)	Pre: 1.7 (1-3) Post: 0.09 P = 0.026	Pre: 3.5 (1.5-5) Post: 1.1 (1-5) P = 0.038
Tenembaum. Neurology 2006;67:511-513 ⁴³	Cohorte prospectiva 16 pacientes	11.9 (1.5-16.8)	15.9 (11.3-17.9) 48.4m (1-167)	IFNB-1a 22mcg 38m (12-78)	Cualquiera (93%), Sint. Gripales (50%) Mialgias/artroalgias (12%), locales (87%), menstruales (0%), graves (12 %) [depresión con intento suicida (1), poliartritis (1)], elevación EH (31%), leucocitosis (12%)	Pre: 1.8 (1-3) Post: 0.08 P = 0.026	Pre: 1.5 (1.0-4.5) Post: 2 (1 -3)
Packdaman. Neuropediatrics 2006. Aug; 37(4):257-60 ³⁶	Ensayo clínico aleatorizado 16 pacientes	10.2	Gpo. tratado: 13.2 años, tx por 1.8 años Control: 11.2 años, tx por 1.6	IFNB-1a 15mcg 1M, semanal Seguimiento 4 años	Síntomas gripales 25%, reacción local 12%, mialgias 12%. Ninguna reacción hematológica o adversa *Diferencia en lesiones nuevas T2 en RMN (IC95% 0.56-2.7, p=0.006)	Tratado: 4.7 Control: 9 Tratado: 19 recaídas Control: 35 recaídas (p=0.04)	Tratado: progresó 2.4 puntos Control: progreso 3.3 puntos (IC 95% 0.12-1, p=0.01)
Ghezzi. Neurol Sci 2007 Jun; (3):127-32 ¹⁸	Cohorte prospectivo multicéntrico 52 pacientes	11.7 +/- 2.7	NR 25.9 m +/- 0.3	IFNB-1* 30mg 37.7 +/- 17.7	Cualquiera 67%, síntomas gripales 33%, cefalea 29%, mialgias 21%, fiebre 11%, fatiga 6%, gastrointestinales 6%, local 4%, leucopenia 11%, alteración en PFT 5%, elevación EH 3.8%, incremento ANA 3.8%	Pre: 2.1 +/- 1.2 Post: 0.4 +/- 0.5 P <0.001	Pre: 1.7 +/- 1.1 Post: 1.3 +/- 1.1

EDSS: escala extendida de estatus de discapacidad, EH: enzimas hepáticas, ANA: anticuerpos antinucleares, PFT: pruebas de función tiroidea

ESTUDIOS REALIZADOS SOBRE EL USO DE ACETATO DE GLATRIAMER EN NIÑOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Referencia	Tipo de estudio número de pacientes.	Edad al inicio de la enfermedad (años)	Edad al inicio del tratamiento y duración de la enfermedad	Tratamiento Dosis y duración	Efectos adversos	Tasa anual de recaídas pretratamiento y postratamiento	EDSS
Kornek. Neuropediatrics. 2003; 34:120-126 ²³	Cohorte prospectivo 7 pacientes	13.7 (8.9-16.3)	16.6 (14.1-17.8) 2.9 años. (4m-7.5a)	AG 20 mg 24 meses.	Rubicundez más palpitaciones (14%), locales (28%); laboratorio (0%)	Pre: 2.2 (0.7-6.6) Post: 1.2 (0-4)	Pre: 2.2 (1-3.5) Post 3 (1-6.5) * *algunos evaluados durante la recaída
Ghezzi. Multiple Sclerosis. 2005; 11: 420-424 ¹⁹	Cohorte prospectivo 9 pacientes	13.2 +/- 1.3	NR 9.2 +/- 3.7 meses	AG 20 mg diarios 23.3 +/- 4m	Ninguno	Pre: 2.8 +/- 1.3 Post: 0.25 +/- 0.36 (p=0.0002)	Pre: 1.1 +/- 0.5 Post: 0.6 +/- 0.5 P = 0.007

Los 4 medicamentos redujeron significativamente la tasa de recaídas con una disminución de 2.8 a 0.5 recaídas por año y resultados semejantes para los medicamentos individuales. El cambio en la EDSS no fue significativamente diferente al comparar la primera y última visita en los subgrupos de IFN. En el grupo tratado con acetato de glatiramer se tuvieron 9 pacientes, 13.2 +/-1.3 años, con duración de la enfermedad de 9.2 +/- 3.7 meses con una disminución en la EDSS de 1.1 +/-0.5 a 0.6 +/- 0.5 ($p=0.007$) y una disminución en la tasa de recaídas de 2.8 +/- 1.3 a 0.25 +/-0.36 ($p=0.0002$). Debe tenerse en cuenta que los pacientes tratados con AG tenían en general una duración menor de la enfermedad al compararlos con otros grupos y que la EDSS al inicio era menor que en los grupos tratados con Abonex y Rebif / Betaseron.

No existe consenso para el uso de fármacos modificadores de la enfermedad en la población pediátrica con EM. Por diversas razones, cada vez se tratan más niños con EM con FME aprobados en adultos, a pesar de la falta de validación. Primero, la EM pediátrica parece ser la misma enfermedad que la EM de los adultos. En segundo lugar, los FME aprobados en adultos parecen tener el mismo perfil de efectos adversos que en niños. Finalmente hay evidencia creciente de que el tratamiento temprano puede influenciar la evolución a largo plazo.

Como en adultos, los FME deben ser ajustados a lo largo de un periodo de 1 mes para optimizar la tolerancia, particularmente con Rebif y Betaseron. La dosis se puede ajustar de acuerdo a las manifestaciones y al bajo peso del paciente. Se recomienda monitorizar con biometría hemática y enzimas hepáticas al inicio y mensualmente durante los primeros tres meses y cada 3 meses posteriormente ya que el IFN-B tiene una potencial toxicidad hepática. El AG se usa a dosis completas desde el principio (20mg/día) como en los adultos. En comparación con el IFN-B el AG no requiere seguimiento con estudios de laboratorio. Para todos los FME es necesario evaluar el apego al tratamiento ⁸.

En términos de eficacia, los tres estudios demostraron una reducción en la tasa de recaídas después de al menos 12 meses de uso para los cuatro principales FME. Dos estudios notaron una estabilización en el EDSS en la mayoría de los pacientes. Hasta la fecha no hay un estudio que evalúa el efecto de el AG en los hallazgos de la RMN en niños.

Aunque estos estudios indican una mejoría general en la tasa de recaídas para la mayoría de los pacientes tratados con FME, habrá un grupo de paciente que no responderá a este tratamiento. Las estrategias que se usan estos casos incluyen aumentar la dosis de IFN, cambiar de FME, agregar corticosteroides intravenosos mensuales o cambiar a azatioprina, inmunoglobulina, mitoxantrona o ciclofosfamida. En algunos centros, se utilizan los fármacos inmunomoduladores daclizumab o rituximab. No existen guías publicadas para el uso de estas

estrategias inmunomoduladoras en niños con EM y la evaluación del riesgo/beneficio es muy importante para guiar al clínico en el uso de estos agentes. El natalizumab fue reaprobadado para su uso en la EM con recaídas. No existe información sobre su seguridad en la población pediátrica, y aunque no está prohibido, no se recomienda su uso en estos pacientes.

Inmunosupresores.

Como en los adultos con EM en algunos niños fracasa el tratamiento con IFNB o AG, continúan teniendo recaídas agudas y progresión de la discapacidad 6 a 12 meses después de haber iniciado un esquema apropiado con varios fármacos modificadores de la enfermedad. No existe una definición aceptada de fracaso al tratamiento en adultos o en niños. Evidencia anecdótica de varios grupos indica que se pueden utilizar una variedad de tratamientos en escalada para los niños con EM, incluyendo agregar bolos de esteroide, o cambiar a medicamentos quimioterapéuticos como metotexate, ciclofosfamida, mitoxantrona y mofetil micofenolato. Sin embargo existe poca experiencia con estos medicamentos en niños, y la toxicidad puede limitar su uso en la población pediátrica. A continuación se resume la experiencia con inmunosupresores en adultos.

De los siguientes tratamientos, sólo la mitoxantrona está aprobada por la FDA para el tratamiento de la EM de mala evolución en adultos. Su uso no se ha validado en pacientes pediátricos. El uso de inmunosupresores en niños con EM no se ha reportado en la literatura, aunque estos medicamentos se han usado anecdóticamente en paciente pediátricos con mala evolución a pesar del IFN-B y el AG. Todos los fármacos inmunosupresores tienen efectos adversos potencialmente graves, específicamente en los niños, que incluyen infección, procesos oncológicos secundarios e infertilidad ^{8,38}.

En una encuesta realizada a neurólogos latinoamericanos que tratan niños con esclerosis múltiple, sólo el 15.2% mencionó que ante el fracaso de un tratamiento con un inmunomodulador cambiaría a uno inmunosupresor, y en caso de elegirlo, el 52% de los latinoamericanos y 75% de los europeos y estadounidenses lo utilizaría sólo si el paciente acumulara una incapacidad irreversible y no según el número de recaídas y las lesiones en RMN. En caso de utilizar inmunosupresor, los neurólogos estadounidenses lo usan en combinación con un tratamiento inmunomodulador, mientras que entre los europeos y latinoamericanos no hay consenso ⁷.

Azatioprina.

La azatioprina es un análogo de la 6-mercaptopurina que inhibe la síntesis de purina, impidiendo así la síntesis de DNA y RNA por las células B, T y macrófagos. Sus efectos adversos son anemia, linfopenia, alopecia, disfunción hepática, pancreatitis, toxicidad gastrointestinal, reactivación de infecciones latentes y el riesgo de desarrollar malignidades.

En un análisis retrospectivo de siete estudios que incluyeron 793 pacientes, el uso de azatioprina redujo el número de recaídas; sin embargo el medicamento no afectó el curso de la enfermedad en paciente con EM progresiva, ni su discapacidad⁴⁶. Antes de que el IFN-B y del AG se introdujeran en el mercado, la azatioprina se usó por años como un inmunosupresor leve para adultos con EM. La azatioprina tiene efectos inmunosupresores tanto en linfocitos B como T. Reduce la tasa de recaídas en adultos con EM pero no hay evidencia suficiente para conocer su efecto en la progresión de la enfermedad. El efecto de la azatioprina en las lesiones de EM de la RMN no está claro⁴.

La azatioprina es un tratamiento de segunda mano para pacientes con EM de recaídas-remisiones que son intolerantes o no pueden usar medicamentos inyectables como el IFN y el AG. Se usa en niños a dosis de 1-3 mg/kg/día para prevenir exacerbaciones. No existen datos sobre la seguridad y eficacia de la azatioprina en niños^{8,4,38}.

Ciclofosfamida

La CFM es un agente alquilante citotóxico con potentes propiedades inmunosupresoras utilizado en las enfermedades autoinmunes. Existen resultados controvertidos sobre su eficacia en EM secundariamente progresiva y de recaídas-remisiones. Parece útil cuando se administra en etapas tempranas de la fase progresiva de la enfermedad o en adultos con mala evolución a pesar de IFN-B o AG. Se reporta mejoría en la frecuencia de recaídas, disminución de la discapacidad y mejoría en la fatiga. La Ciclofosfamida se inicia a dosis de 800mg/m² cada mes por 1 a 2 años. El régimen se ajusta a la cuenta de células sanguíneas 10 a 12 días después del inicio del tratamiento. Se pueden dar bolos de esteroides concomitantemente. Los efectos adversos incluyen aumento en el riesgo de infecciones (sobre todo con leucocitos menores de 1500), náusea, alopecia e insuficiencia gonadal, cistitis hemorrágica y riesgo de malignidades a largo plazo. Deberá considerarse almacenar esperma en los varones. La cistitis hemorrágica se debe prevenir con hiperhidratación antes y después de las infusiones. Finalmente, existe un riesgo de cáncer vesical o hematológico que limita su prescripción a pacientes jóvenes. No

existen reportes publicados del uso de ciclofosfamida en niños con EM ^{8,28}. Waldman reporta que el uso de Ciclofosfamida (400-500 mg/día con leucocitos totales mayores a 4000 por mcl) no mostró ningún beneficio para los paciente con EM progresiva al año y a los 2 años de seguimiento después del inicio del tratamiento. En un estudio que utilizó 1000mg de ciclofosfamida con seguimiento de 3 años en paciente con EM progresiva no hubo beneficio significativo con el uso de este medicamento. Sin embargo en un estudio de 256 pacientes con EM progresiva, los pacientes más jóvenes obtuvieron un beneficio del uso de ciclofosfamida ⁴⁶. Banwell refiere que en su experiencia, la ciclofosfamida disminuye la discapacidad de las recaídas agudas, reduce la frecuencia de recaídas y mejora la fatiga en niños con EM agresiva, aunque los datos son anecdóticos y requieren validación mediante estudios controlados ³.

La revisión de Cochrane realizada en el 2002 incluyó 4 ensayos clínicos. La inmunosupresión intensiva con ciclofosfamida (sola o asociada con ACTH o prednisona) en pacientes con EM progresiva comparada con el placebo o el no tratamiento (152 pacientes) no previno la discapacidad clínica a largo plazo (12, 18 y 24 meses) definida como evolución a un siguiente nivel en la Escala Extendida de Nivel de Discapacidad (EDSS). Sin embargo, la media del cambio en la discapacidad (discapacidad final menos la basal) favoreció significativamente al grupo tratado a los 12 (magnitud del efecto -0.21, IC 95% -0.25 a -0.17) y a los 18 meses (-0.19, IC 95% de -0.24 a -0.14) pero favoreció al grupo control a los 24 meses (0.14, IC 0.07 a 0.21). No fue posible verificar la eficacia de diferentes esquemas. Cinco pacientes murieron; frecuentemente ocurrió amenorrea y sepsis en los pacientes tratados. Se concluye que el efecto de la ciclofosfamida administrado como esquema intensivo en el tratamiento de la EM progresiva no apoya su uso en la práctica clínica ²⁸. Krupp reporta resultados favorables sin efectos adversos graves con el uso de ciclofosfamida en niños con EM ²⁷.

La ciclofosfamida se utiliza a 800 mg/m² administrados cada 4 semanas. Se debe ajustar la dosis para un nadir de leucocitos de 1500 a 2000/mm³ obtenido 10 a 12 días después de la infusión. Se debe hiperhidratar previo a la infusión para prevenir la cistitis hemorrágica y cáncer vesical ³⁸.

Mitoxantrona

La mitoxantrona es un agente antineoplásico que se intercala con el DNA inhibiendo su síntesis. Actúa como inmunosupresor al reducir la población de células T, inhibiendo la producción de anticuerpos por las células B e inhibiendo la función de los linfocitos T cooperadores pero no los supresores ^{4,29}. Un estudio de dos años con mitoxantrona (Novantrone, Sero) demostró una disminución en la progresión de la enfermedad. Se cuenta

con evidencia clase II y III de que es efectiva en la reducción de la frecuencia de recaídas y en la disminución de la progresión de la enfermedad respectivamente ²¹. Disminuye la discapacidad, tasa de recaídas y lesiones nuevas en RMN en adultos con EM comparado con placebo ^{8,38}. Waldman reporta una disminución en la tasa de recaídas de los pacientes con EM en su forma recaídas-remisiones del 66%, una reducción en las lesiones que refuerzan con gadolinio y de lesiones nuevas en la RMN, así como la velocidad de la progresión de la enfermedad ⁴⁶. La mitoxantrona se da a adultos cada 3 meses por 2 años (12mg/m² IV cada vez con dosis máxima acumulada de 120mg/m²).

La revisión Cochrane realizada en el 2005 incluye cuatro ensayos con 270 participantes. Se encontró que la mitoxantrona reduce la progresión de la discapacidad a los dos años de seguimiento (proporción de los participantes con progresión confirmada a los 6 meses de discapacidad: OR 0.3, p=0.05). Resultados similares se obtuvieron con respecto a la reducción en la tasa anual de recaídas y en la proporción de pacientes libres de recaídas al año y a los dos años, así como también en el número de pacientes con lesiones activas en RMN entre los 6 y 12 meses siguientes. Los efectos adversos reportados en los ensayos fueron más comunes en los pacientes tratados que en los controles. Se debe tener cuidado en obtener conclusiones de estos datos debido a la calidad heterogénea y a las características de los ensayos incluidos que son diferentes en términos de esquemas de tratamiento y tipo de pacientes incluidos. Además de los ensayos analizados no fue posible estimar la eficacia a largo plazo y la seguridad de la mitoxantrona, lo que aumenta la preocupación respecto a la cardiotoxicidad y las leucemias relacionadas al tratamiento, que se reportan con creciente frecuencia en la literatura. Se concluye que la mitoxantrona es moderadamente efectiva en reducir la progresión de la enfermedad y la frecuencia de recaídas en los pacientes afectados por EM de remisiones-recaídas y en las formas progresivas. No se reportaron neoplasias o cardiotoxicidad sintomática relacionada a la mitoxantrona. Se recomienda realizar estudios de seguimiento a largo plazo para explorar mejor la eficacia y seguridad del fármaco, sobretodo dado el riesgo de leucemias y cardiotoxicidad asociadas al tratamiento. Se recomienda usarlo sólo en pacientes con EM de recaídas-remisiones y secundariamente progresiva con evidencia de deterioro en la discapacidad ²⁹.

Los efectos adversos de la mitoxantrona incluyen náusea, amenorrea, aumento en la susceptibilidad a infecciones, cardiotoxicidad dependiente de la dosis total acumulada y leucemia. Por estas razones, la indicación de mitoxantrona se limita a los adultos con EM de mala evolución resistente a otros tratamientos, No existe experiencia publicada en población pediátrica aunque varios pacientes la han recibido sin efectos adversos graves ^{8,27}. La mitoxantrona no es un medicamento de primera elección debido a su perfil de toxicidad.

Actualmente no existe literatura acerca del uso de mitoxantrona en pacientes pediátricos con EM. Dado su perfil de toxicidad, no es probable que se recomiende su uso en niños ⁴.

Metrotexate.

El metrotexate actúa como un antagonista de folato, afectando la síntesis de DNA en las células inmunitarias y promueve la función de células T supresoras. El metrotexate oral, usado junto con ácido fólico en una gente inmunosupresor que puede disminuir la progresión de la discapacidad en las formas progresivas de la EM de adultos (7,5-20mg VO una vez a la semana). Los efectos adversos incluyen anemia macrocítica y toxicidad pulmonar y hepática, además de cefalea, náusea, diarrea y riesgo de desarrollar linfoma no Hodking. El metrotexate casi no se usa en pacientes pediátricos con EM ⁸. Un pequeño estudio doble ciego con metrotexate a bajas dosis reveló un beneficio para los pacientes con EM tipo RR pero no para pacientes con formas progresivas. Sin embargo, en otro estudio de 60 pacientes con EM progresivas, el metrotexate a bajas dosis demostró una reducción en las lesiones en T2 ^{38,46}.

En la revisión Cochrane realizada en el 2004 se incluyó un solo ensayo que contaba con 60 participantes con EM crónica progresiva. El ensayo mostró una reducción no significativa en la progresión de la EDSS y en el número de recaídas a favor de la terapia con metrotexate. No hubo diferencia en el tiempo hasta la primera recaída y no existen datos sobre la tasa de recaídas. Se reportan efectos adversos menores frecuentemente tanto en el grupo de metrotexate (87.1%) como en el placebo (89.7%), pero no hubo efectos adversos graves. Se concluyó que el estudio revela una tendencia no significativa en la reducción de la progresión de la discapacidad y en el número de recaídas a favor del metrotexate. Se requieren más estudios para obtener conclusiones más contundentes respecto a la eficacia del metrotexate en la EM ²³.

Otros medicamentos

Ciclosporina. La ciclosporina es un potente inmunosupresor que inhibe selectivamente las células T cooperadoras. Los efectos adversos incluyen hirsutismo, cefalea, náusea, hipertensión, parestesias, nefrotoxicidad y dolor abdominal. Los estudios llevados a cabo en Londres y Ámsterdam no mostraron beneficio en la tasa de recaídas pero sí mostraron un efecto en disminuir la progresión de la enfermedad. Dados los efectos adversos de este medicamento, su uso en EM es muy limitado

Cladribina (Leustatin). La Cladribina es un nucleósido purínico resistente a la adenosin deaminasa. Es un potente inmunosupresor que es selectivo para linfocitos. Los efectos adversos incluyen náusea, diarrea, fiebre, fatiga y leucopenia. Aunque la cladribina no tiene un efecto significativo en reducir la tasa de recaídas, puede disminuir la velocidad de progresión de la discapacidad. Además, reduce la aparición de lesiones que refuerzan con gadolinio.

Estatinas. Los inhibidores de la reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima-A, también llamados estatinas, se han estudiado recientemente en una variedad de trastornos del SNC incluyendo EM. Las estatinas limitan la activación de las células T proinflamatorias inhibiendo las señales de las moléculas de MHC-II. También disminuyen la migración de los leucocitos al SNC, la expresión de mediadores inflamatorios por los linfocitos T y en el SNC. Las estatinas como la simvastatina (Alcor®) y atorvastatina (Lipitor®) han mostrado inhibir y revertir la encefalitis autoinmune experimental. La atorvastatina induce la fosforilación de STAT-6 y promueve la secreción de citocinas Th2 (IL-4, -5 y -10 y TGF- β) inhibiendo la fosforilación de STAT-4 y la secreción de citocinas Th1 (IL-2, -12, IFN-gama y TNF-alfa) En los estudios pequeños a corto plazo, la simvastatina disminuyó el número y tamaño de las lesiones positivas a gadolinio en las RMN sin efecto en la progresión o discapacidad. Los efectos inmunomoduladores de las estatinas ofrecen una promesa en el tratamiento de la EM y su utilidad se sigue investigando. Un ensayo con simvastatina oral mostró una reducción del 44% en las lesiones nuevas que refuerzan con gadolinio comparado con el placebo⁴. El hecho de que las estatinas sean medicamentos orales y de que tienen un perfil de seguridad aceptable ya conocido en niños las hacen atractivas para su uso en estos pacientes.

Natalizumab (Tysabri). El Natalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante dirigido contra la integrina alfa-4. En la encefalitis autoinmune experimental, el modelo animal para la EM, la expresión de receptores de superficie de linfocitos T (integrinas) promueven la adhesión y el transporte de estas células a través de las células endoteliales capilares. Este anticuerpo contra la integrina alfa-4 impide la adhesión de los linfocitos T activados a las células endoteliales, previniendo que entren al SNC. Este es el único medicamento inmunomodulador selectivo para el tratamiento de la EM. Se utiliza en dosis de 300mg una vez al mes. Los resultados del estudio sobre la eficacia y seguridad del Natalizumab en la EM y el estudio sobre seguridad y eficacia del uso combinado de IFNB y Natalizumab en pacientes con EM adultos indican que la tasa anual de recaídas se reduce en un 68%, el número de lesiones nuevas y de las que refuerzan en la RMN se reduce en un 83% y ocurre una disminución en la progresión (42%) y un alargamiento del intervalo antes del deterioro neurológico, demostrando la utilidad del medicamento. Aunque el natalizumab tiene efectos benéficos significativos a corto plazo, desafortunadamente tres pacientes que lo recibieron desarrollaron leucoencefalopatía multifocal

progresiva (EMP) y una muerte. El riesgo relativo de desarrollar EMP en pacientes con EM tratados con natalizumab es de 1 en 1000. Además, el uso de este medicamento puede tener otros efectos a largo plazo, como desenmascarar infecciones virales latentes, así como otras enfermedades que son controladas por la vigilancia del sistema inmune. En los niños que tienen un curso agresivo de EM, puede considerarse el uso de este medicamento durante un lapso corto ^{4,38,46}.

Se encontró un solo caso reportado en la literatura del uso de natalizumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple en niños. Es un paciente de 5 años que inicio de la EM a los 18 meses de edad. Fue tratada inicialmente con IFNB-1a , 21 mcg dos veces por semana y bolos de metilprednisolona y de ciclofosfamida. También se utilizó plasmaféresis con muy poca mejoría de los signos y síntomas. Se utilizó natalizumab como última opción de emergencia cuando la paciente se encontraba cuadriparética y con amaurosis bilateral como resultado de la EM. Se le administraron 3 mg/kg mensuales y después 6mg/kg para alcanzar concentraciones séricas adecuadas. Después de 29 semanas de tratamiento continuaba mejorando clínicamente hasta recobrar completamente la deambulaci3n y con recuperaci3n parcial de la visi3n en un ojo. La RMN mostr3 una reducci3n importante de las zonas que refuerzan con gadolinio y de la formaci3n de nuevas lesiones con m3nimos datos de actividad de la enfermedad. Se discontinu3 el IFN por elevaci3n de las enzimas hepáticas. No se encontraron efectos adversos clínicos ni de laboratorio con el uso de natalizumab solo ¹⁰.

Campath-1H (Alemtuzumab).El campath-1H se une al antígeno CD-52 presente en la superficie de todos los linfocitos B y T así como en algunos monocitos. Es un anticuerpo linfocítico que ha mostrado prevenir las recaídas y la formaci3n de nuevas lesiones en la RMN. Sin embargo, no parece tener efecto en la progresi3n de la enfermedad. Además, cuando el Campath-1H se us3 inicialmente en pacientes con EM, ocurri3 un deterioro transitorio de los s3ntomas debido a la liberaci3n de citocinas y 3xido nítrico. Los estudios in vitro demostraron que el 3xido nítrico puede causar bloqueos de la conducci3n que pueden explicar el empeoramiento transitorio de los s3ntomas con el tratamiento. La premedicaci3n con esteroide puede prevenir la liberaci3n de citocinas ⁴⁶.

Rituximab (Rituxan).El Rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra los antígenos CD-20 de los linfocitos B que se ha utilizado en neoplasias hematol3gicas. Ha sido demostrada la proliferaci3n de c3lulas B, así como el incremento en las mutaciones de sus receptores en el LCR de los pacientes con EM. La respuesta de c3lulas B refleja la presencia de un antígeno especíico en el SNC. Así, las c3lulas B se han convertido en otro objetivo terapéutico de la EM. El Rituximab, un fármaco que disminuye las c3lulas B, se est3 investigando en el

tratamiento de la EM ⁴⁶. Se ha reportado la ocurrencia de síndrome de Stevens – Jonson como efecto adverso raro, por lo demás tiene una perfil de seguridad favorable. Se administra como una infusión mensual ⁴.

Terapias de vacunación. Se están desarrollando terapias de vacunación que podrían alterar el tratamiento de la EM. Las vacunas que promueven el desarrollo de la tolerancia han sido efectivas en la encefalitis autoinmune experimental. Además, las vacunas de las células T y de receptores de células T se han estudiado en humanos con EM. Ninguna de las vacuas se ha estudiado en niños.

Tratamiento de las formas progresivas de Esclerosis Múltiple. No existe un tratamiento aprobado para la EM primariamente progresiva (PP) o secundariamente progresiva (SP) sin recaídas. El efecto del IFNB en la pura progresión de la EMSP no está claro. Se han llevado a cabo varios estudios fase II y III sin lograr demostrar un efecto benéfico del IFNB-1a, mitoxantrona o IglV en la progresión de la discapacidad en pacientes con EM PP ó SP. Tomando en cuenta que las formas progresivas de la enfermedad son muy raras en niños, es poco probable que se desarrollen ensayos clínicos al respecto en el futuro.

Tratamiento sintomático

Fatiga. Aunque la fatiga es un síntoma común y debilitante en los adultos, los niños generalmente no se quejan de este síntoma. El origen de la fatiga es multifactorial e incluye depresión, esfuerzo excesivo debido a debilidad muscular o espasticidad, liberación de citocinas y trastornos del sueño. Banwell define este síntoma como la sensación de cansancio físico y mental suficiente para interferir con las actividades diarias, particularmente la escuela y el juego. Esta autora reporta una prevalencia del 20% en sus pacientes pediátricos con EM. Los tratamientos farmacológicos para la fatiga en la EM incluyen amantadina, modafinil, metilfenidato, pemolina, y bloqueadores de canales de potasio (4-aminopiridina y 3,4 diaminopiridina) Todos han tenido efectos benéficos modestos en adultos ^{4, 38, 46}.

Estpasticidad. La espasticidad es poco frecuente en niños ya que es una complicación relativamente tardía de la enfermedad. Cuando los pacientes tienen involucro de los tractos corticoespinales, ya sea debido a lesiones en la médula o en niveles más altos, el tratamiento debe incluir terapia física, férulas para prevenir contracturas, ejercicios de estiramiento, combinados con tratamientos farmacológicos como diazepam, tizanidina, baclofeno y dantroleno. Un tratamiento menos convencional es el tetrahidrocanabinol. Para las contracturas que no responden al estiramiento, una de las alternativas son las férulas seriadas, las

inyecciones de toxina botulínica o la tenotomía. En los casos más severos pueden ser consideradas una bomba de infusión de baclofeno, la rizotomía o mielotomía^{4,38,46}.

Debilidad motora. La hemiplegia en los niños es discapacitante, particularmente por la falta de destreza. La limitación funcional agrava los movimientos de la mano. Estos niños no usan su mano afectada que resulta en un deshuso aprendido de esa mano. Estudios recientes indican que estos niños se pueden beneficiar de terapia física intensiva y uso forzado. La inmovilización del brazo sano mejora la función de la mano afectada probablemente por reorganización del sistema nervioso⁴⁶.

Tembler y ataxia. El temblor cerebelar y la ataxia se encuentran entre los síntomas más discapacitantes de la EM y responden pobremente a la mayoría de los tratamientos. Afortunadamente, aunque el temblor y la ataxia son comunes en las recaídas de la EM, la mayoría de los niños muestra mejoría espontánea de estos síntomas. La terapia física y ocupacional puede ser de utilidad y proveer equipo adaptativo para una deambulación segura y otras actividades de la vida diaria. El clonacepam es efectivo para tratar el temblor de intención. Otra opción terapéutica es la primidona. En adultos se ha realizado con éxito la estimulación del núcleo ventral intermedio para tratar el temblor³⁸.

Síntomas paroxísticos. Los pacientes con EM tienen una variedad de síntomas paroxísticos que duran de segundos a minutos y no se asocian a alteraciones de la conciencia o del electroencefalograma. Los síntomas paroxísticos sensitivos y motores como ataxia y signo de Lhermitte, responden a dosis bajas de carbamazepina, fenitoína y acetazolamida. Los síntomas sensibles al calor responden a bloqueadores de canales de potasio con la precaución de que estos fármacos pueden causar convulsiones⁴⁵.

Dolor y cefalea. El dolor es un síntoma frecuente en algunos niños. Se recomiendan AINES. Si no son suficientes puede agregarse gabapentina, carbamazepina o amitriptilina.

Disfunción vesical. La disfunción vesical puede ocurrir de forma aguda durante un ataque de mielitis transversa o como una secuela crónica de la EM. El tratamiento de la disfunción vesical aguda se enfoca en evitar la infección mediante sondeo intermitente o permanente mientras dure el trastorno. La disfunción vesical crónica es poco frecuente en niños. Los síntomas de urgencia, tenesmo o incontinencia requieren una evaluación cuidadosa y excluir infección. El tratamiento farmacológico indicado es el ditropan oral. La retención urinaria puede requerir sondeo intermitente u otras estrategias para vaciar la vejiga⁴.

Deterioro cognitivo. Ocurre deterioro cognitivo en el 50% de los adultos en EM incluso en las etapas iniciales de la enfermedad y estudios pediátricos recientes han notado deficiencias similares. Los estudios en adultos con EM sugieren que puede ocurrir una mejoría funcional con tratamiento con donepezil. Por el momento se requiere mayor estudio de la naturaleza e intensidad de un posible compromiso cognitivo en los niños con EM antes de aplicar alguna intervención farmacológica ³⁸.

Neuroprotección y reparación.

En la EM el daño axonal ocurre temprano en el curso de la enfermedad con eventual transección de los axones. Los factores que se han asociado con lesión axonal son las citocinas, el óxido nítrico, los radicales superóxido, las proteasas, las células T CD8, los productos de la degradación del colesterol, la expresión anormal de canales de sodio, y la función del intercambiador de sodio-calcio y la citotoxicidad por glutamina.

Cuando el axón se desmieliniza ocurre una expresión anormal de canales de sodio sensibles a voltaje con aumento en el flujo de sodio en un intento para restaurar la conductividad. Para compensar por esto ocurre una reversión del intercambiador de sodio-calcio, con salida de sodio y entrada de calcio. Esto puede resultar en degeneración neuronal mediada por calcio. Esta hipótesis ha sido apoyada por algunos modelos de encefalitis alérgica experimental donde bloqueadores de canales de sodio como la fleclinida y la fenitoina han ayudado a preservar los axones.

En pacientes con EM, la RMN ha demostrado aumento en la concentración de glutamato, sugiriendo el papel del glutamato en la citotoxicidad. El aumento de glutamato podría resultar en un decremento en los transportadores de glutamato de las células gliales y en una elevación de la glutaminasa, una enzima sensibilizadora de glutamato en la microglia. Sin embargo el aumento en el glutamato actúa a través del ácido alfa amino 3-hidroxi-5-metil-isoxazol-4 propiónico (AMPA) y /o bloquea los canales de NMDA y sodio reduciendo el número de lesiones TI hipointensas en RMN.

Como el daño axonal es una característica de la EM, el promover el crecimiento de las neuritas podría ser benéfico. Sin embargo el brote axonal es inhibido por la activación del receptor Nogo, la glicoproteína de oligodendrocitos mielina (Omgp) y la glicoproteína asociada a la mielina (MAG). Así, el bloqueo del receptor Nogo puede representar un tratamiento de valor para promover el brote axonal.

Terapias para promover la remielinización:

En las placas agudas de EM existe evidencia de desmielinización; sin embargo es mínima en las lesiones crónicas. El reclutamiento de precursores de oligodendrocitos hacia áreas de desmielinización es mediado por quimioquinas y receptores de citocinas, una vía que parece estar intacta. Una vez atraídos a las áreas de daño, estas células precursoras recapitulan el proceso de diferenciación; sin embargo, la diferenciación completa de estas células puede estar impedida por macromoléculas que son reguladores negativos en este proceso como la activación de las vías Notch por reexpresión del ligando Jagged o el receptor Nogo. En el futuro estos dos blancos pueden ser sitios para intervención terapéutica que ayuden al proceso de remielinización. Además se puede considerar el trasplante de células madre o células progenitoras de oligodendroglia.

CONCLUSIONES

Después de realizar una búsqueda exhaustiva en la literatura acerca del tratamiento farmacológico de la esclerosis múltiple en población pediátrica, es evidente que es necesaria mucha mayor investigación en este campo ya que de los estudios existentes sólo uno es un ensayo clínico aleatorizado y los demás son meramente observacionales. Lo anterior no impide que se puedan tomar, en base a la evidencia existente hasta ahora, algunas conclusiones para la práctica clínica, sin olvidar que los pacientes así tratados deberán estar sometidos a estrecha vigilancia y de preferencia dentro de un protocolo de investigación para ampliar el conocimiento respecto al uso de fármacos en el tratamiento de esta enfermedad.

Recomendaciones generales para el tratamiento de la esclerosis múltiple en pediatría:

Tratamiento de las recaídas. Como en los adultos, las recaídas asociadas con limitación neurológica requieren tratamiento con altas dosis de esteroides. Un esquema típico utilizado por los neurólogos pediatras es 20 a 30 mg/kg de metilprednisolona intravenosa en una infusión de 1 a 2 horas en la mañana por 3 a 5 días consecutivos. Dados los efectos adversos potenciales del tratamiento prolongado con esteroides en niños, un esquema de reducción oral se restringe a los pacientes con resolución insuficiente de los síntomas después de los bolos de metilprednisolona o a aquéllos pacientes que recaen después de la suspensión de los bolos. La reducción de esteroides debe ser tan corta como sea posible, generalmente sin exceder 2 a 3 semanas. Aunque las altas dosis de glucocorticoides orales (prednisona 10 mg/kg/d) son una alternativa a la metilprednisolona IV, no hay datos de tolerabilidad y eficacia en niños y adolescentes con EM. Los niños con recaídas severas que no mejoren después de los bolos de esteroide o con contraindicaciones para los mismos, pueden beneficiarse del tratamiento con plasmaféresis.

La IgIV puede ser una opción para los niños con contraindicaciones para los esteroides y ataques leves a moderados, aunque la eficacia no se ha investigado formalmente. Se pueden administrar dosis de 1 g/kg/d en 2 días consecutivos.

En los niños con recaídas frecuentes a pesar de glucocorticoides o con dependencia de los mismos, se puede considerar plasmaféresis o IgIV.

Fármacos modificadores de la enfermedad (FME). El grupo internacional de estudio de EM pediátrica acordó que el tratamiento inmunomodulador debe iniciarse en los

niños y adolescentes con EM de RR activa (definida clínicamente o por RMN) después del diagnóstico de EM. Más de una exacerbación en un período de 2 años y nuevas lesiones radiointensas en T2 o que refuerzan con gadolinio en RMN sucesivas requieren tratamiento con FME. En los pacientes cuya manifestación inicial incluye encefalopatía, se recomienda posponer los FME hasta que ocurran manifestaciones más típicas de EM y que se excluya encefalomiелitis diseminada aguda.

Elección del fármaco. Los tratamientos de primera elección para EM incluyen IFNB-1a y 1b y el Acetato de glatiramer. El medicamento debe ser seleccionado después de discutirlo con el niño y con los padres incluyendo comentar los aspectos relacionados con el apego al tratamiento, los efectos adversos y la efectividad. En los niños que no pueden tolerar la fobia a las agujas o los FME una opción secundaria es la azatioprina. Alternativamente, se puede considerar el tratamiento con IgIV para niños muy pequeños (menores de 6 años) dado el conocimiento limitado que se tiene de la tolerancia del IFNB y del AG en este grupo de edad.

Dosis. El ajuste de dosis para el IFNB en niños menores de 10 años o con peso correspondientemente menor, puede ser necesario especialmente al iniciar el tratamiento. La dosis inicial de IFNB puede reducirse un 25 a 50% de la dosis completa recomendada para adultos, seguida de un incremento progresivo en la dosis cada 2 a 4 semanas hasta la dosis máxima tolerada. El uso de paracetamol o ibuprofeno al momento de las inyecciones y si es necesario 4 a 6 horas después disminuirán la frecuencia y severidad de los síntomas parecidos al resfriado. El AG en niños y adolescentes se aplica con un esquema igual al de los adultos. No se requiere escalar la dosis. Para los tratamientos de segunda elección como la azatioprina y la IgIV, la dosis se ajusta al peso como en los adultos.

Seguimiento. Tanto la tolerancia como la eficacia deben ser evaluadas durante el seguimiento. El tratamiento con interferón requiere monitorización de laboratorio, especialmente en los primeros meses de haberse iniciado. Se recomienda obtener una biometría hemática completa con diferencial y transaminasas hepáticas mensuales hasta alcanzar la dosis completa, y posteriormente cada 3 meses y cada vez que el paciente manifieste malestar. Para los pacientes con azatioprina, se debe repetir la BHC cada 3 a 6 meses y las enzimas hepáticas cada 6 meses.

Una forma de evaluar la eficacia del tratamiento en un paciente es realizar exámenes neurológicos al inicio, al mes, a los 3 meses y luego cada 6 meses. Si la enfermedad es estable, pueden prolongarse a una vez al año. Se debe obtener una RMN con gadolinio y repetirla a los 6 meses y después anualmente si el paciente está estable.

Cambio de tratamiento: se debe considerar cambio del tratamiento si los efectos adversos son severos, existe poco apego al tratamiento o no existe una buena respuesta.

Apego al tratamiento: para mejorar el apego al tratamiento, los pacientes jóvenes y sus padres requieren apoyo regular por el equipo médico. Los niños mayores deben participar en sus inyecciones.

Manejo de los pacientes con mala respuesta y formas progresivas. La adición de bolos de metilprednisolona (hasta 1 g diario por 3 días) o el cambio a mitoxantrona (12 mg/m² cada 3 meses), ciclofosfamida (iniciando a 700 mg/m² mensuales) o metotrexate (hasta 20mg a la semana), se ha usado en pocos pacientes pediátricos que continuaban con muchas exacerbaciones o nuevas lesiones en RMN mientras se encontraban en un régimen apropiado de IFNB o AG. Se requiere seguimiento meticuloso de estos casos. El Natalizumab se restringió por la FDA para mayores de 18 años y no existen datos de seguridad para considerar su uso en niños.

APÉNDICE 1: DESCRIPCIÓN DE ESTUDIOS

Estudio	Mikaelloff et al . The Journal of Pediatrics 2001;139:443-6
Métodos	Cohorte prospectiva con revisiones al mes 1, 2, 3 y después cada 6m
Participantes	Esclerosis múltiple definitiva por criterios de Poser, forma de recaídas y remisiones. 14 niñas y 2 niños menores de 18 años, 9 de ellos menores de 16 años. El menor de 10.6 años. Edad al inicio del IFN 15.5 años (10.5-17) Edad de inicio 13 años (8.5-15.8), edad al diagnóstico 14 años (9.5-17). Duración de la enfermedad previa al tratamiento 1.7 años (0.5-5).
Intervenciones	IFN-B (1a: Abonex para 13, Rebif para 2; 1b: Betaferon para 1). En todos excepto uno se usaron dosis de adultos escaladas progresivamente: Abonex 30mcg IM semanales, Rebif 22 mcg SC 3 veces por semana, Betaferon 8000000UI SC cada 2 días. El más joven de 10.5 años se trató con la mitad de la dosis. Duración del tratamiento de 1 año (0.5-2.5)
Efectos adversos	Síntomas de resfriado en 11 casos, mialgia en 3 casos, 3 pacientes reacciones locales (eritema). Ningún efecto hematológico. 1 paciente con elevación transitoria de enzimas hepáticas.
EDSS	2.25 (0-4.5) al inicio, 2 (0-5.5) permaneció estable.
Tasa anual de recaídas	NR
Hallazgos en RMN	Estable en 3 pacientes , empeoró en 6 casos

Estudio	Tenembaum. Neurology 2006;67:511-513 (menores de 10 años)
Métodos	Cohorte Prospectiva con seguimiento mensual por 6 meses, trimestral por los siguientes 6 meses y cada 6 meses después
Participantes	8 pacientes, 25% femenino, con EM definitiva por los criterios de Poser y de Mc Donald. de recaídas-remisiones y secundariamente progresiva con edad de inicio a los 4.2 (2.2-7.5) años, inicio del tratamiento con IFN a los 6.2 (3.8-9.7) años, duración de la enfermedad de 24 (8-37) meses, con al menos una recaída en los últimos 2 años que no hubieran recibido inmunosupresores.
Intervenciones	IFNB-1a. 7 niños recibieron la dosis de adulto de 22mcg tres veces por semana después de un periodo de dosis escalonadas. Duración del tratamiento de 57.1 (17-89)meses
Efectos adversos	Cualquier evento clínico:8, síntomas de resfriado: 6, mialgia/artralgia: 2, reacción local: 4, reacciones sistémicas: 0, trastorno menstrual: ½, efectos adversos graves: 0, elevación transitoria de enzimas hepáticas: 3. Un paciente no toleró la dosis de adultos por un síndrome de poliartritis
EDSS	Disminuyó de 3.5 (1.5-5) a 1.1 (1-5) a los 12 m de tratamiento (p= 0.038)
Tasa anual de recaídas	Disminuyó de 1.7 (1-3) a 0.09 a los 3 años (p= 0.026)
Hallazgos en RMN	NR

Estudio	Tenembaum. Neurology 2006;67:511-513 (mayores de 10 años)
Métodos	Cohorte Prospectiva con seguimiento mensual por 6 meses, trimestral por los siguientes 6 meses y cada 6 meses después
Participantes	16 pacientes, 44% femenino. con EM definitiva por los criterios de Poser y de Mc Donald. de recaídas-remisiones y secundariamente progresiva. con al menos una recaída en los últimos 2 años que no hubieran recibido inmunosupresores. Inicio de la enfermedad a los 11.9 (1.5-16.8) años. Inicio del IFN a los 15.9 (11.3-17.9) años, duración de la enfermedad 48.4 (1-167) meses
Intervenciones	IFN-B1a. 22mcg tres veces por semana. 38 (12-78) meses de tratamiento
Efectos adversos	Cualquier efecto adverso clínico:15, Síntomas de resfriado: 8, Mialgias o artralgias: 2, reacciones locales: 14, reacciones sistémicas: 0, alteraciones menstruales: 0/7, efectos adversos graves: 2 (1 artritis poliarticular, 1 depresión con intento de suicidio), elevación transitoria de enzimas hepáticas: 5, leucocitosis: 2.

EDSS	1.5 (1.0 a 4.5) antes del tratamiento, sin cambios significativos después: 2 (1-3) a los 48m
Tasa anual de recaídas	1.8 (1-3) al año. 0.08 a los 36 meses (p=0.026)
Hallazgos en RMN	NR

Estudio	Banwell. Neurology 2006;66:472-476
Métodos	Retrospectivo
Participantes	43 niños, 37.2% masculino, 62.8% femenino. Edad de inicio 10.9 +/- 3.6 (3-17). Peor EDSS al inicio 3 (1.0-8.5). Duración de la enfermedad 25.6 meses (1 -110). Inicio del tratamiento 13años +/- 3. 8 pacientes de 10 años o menores, 35 pacientes mayores de 10 años.
Intervenciones	IFNB-1b, 250 mcg SC cada 2 días en 15 niños mayores de 10 años. El resto iniciaron con dosis escalonadas. Dos niños menores de 10 años no toleraron la dosis de adultos. 5 niños recibieron tratamientos concomitantes. Se administraron esteroides e inmoglobulina para las recaídas
Efectos adversos	Menores de 10 años (8) Mayores de 10 años (35): cualquier evento 87.5%/ 62%, astenia 0%/2%, síntomas de resfriado 25%/37%, elevación de enzimas hepáticas 62%/ 10% , reacción local 25%/ 20% , descontinuaron tratamiento 37%/ 63%.
EDSS	NR
Tasa anual de recaídas	NR
Hallazgos en RMN	NR

Estudio	Ghezzi. Multiple Sclerosis. 2005 11: 420-424 (Abonex)
Métodos	Prospectivo. Análisis de registros estandarizados
Participantes	EM definitiva por criterios de Mc Donald, forma de recaídas remisiones. 38 pacientes (68% mujeres). Edad de inicio de la EM 12.1+/- 2.6 años. Con 2.8 +/- 1.5 recaídas duración de la enfermedad de 20+/-16m, .
Intervenciones	IFNB -1a. (Abonex) 30mcg IM una vez a la semana por 23 +/- 4 meses
Efectos adversos	Elevación de ANA 4.5, leucocitosis 4.5%, elevación transitoria de FT3 y FT4 9%, disminución transitoria de FT3 y FT4 (4.5%), elevación transitoria de anticuerpos antitiroglobulina 4.5%, elevación transitoria de AST-ALT 4.5%, elevación de fosfatasa alcalina 4.5%, síntomas de resfriado 51%, cefalea 28%, mialgia 17%, reacción local 12%, fatiga 6%, náusea 3%, fiebre 3%.
EDSS	De 1.4 +/- 1.9 a 1.4+/-1.1 (no significativo)
Tasa anual de recaídas	De 2.4+/- 1.4 a 0.4 +/-0.5 (p=0.0003)
Hallazgos en RMN	NR

Estudio	Ghezzi. Multiple Sclerosis. 2005 11: 420-424 (AG)
Métodos	Prospectivo, Análisis de registros estandarizados.
Participantes	9 pacientes con EM definitiva según los criterios de Mc Donald, forma de recaídas y remisiones, con edad de inicio de 13.2 +/-1.3 años, 2.3 +/- 1 recaídas. duración de la enfermedad de 9.2 +/- 3.7 meses
Intervenciones	AG (Copaxone) 20mg diario por 33.3 +/-27.6m
Efectos adversos	No hubo
EDSS	De 1.1 +/- 0.5 a 0.6 +/-0.5 (p=0.007),
Tasa anual de recaídas	De 2.8 +/- 1.3 al año a 0.25 +/-0.36 (p=0.0002)
Hallazgos en RMN	NR

Estudio	Ghezzi. Multiple Sclerosis. 2005 11: 420-424 (Rebif/ Betaferon)
Métodos	Retrospectivo. Análisis de registros estandarizados.
Participantes	18 casos con EM definitiva por criterios de Mc Donald en su forma de recaídas y remisiones, con edad de inicio a los 12 +/-2.5 años, Con 3.2 +/- 2.6 recaídas, duración de la enfermedad de 19 +/-16 meses,.
Intervenciones	IFNB-b (Rebif) 22 mcg SC 3 veces por semana, dosis escalada (16 casos), IFN-1b (Betaferon) 8MIU SC cada 2 días, dosis escalada (2 casos) por 34.4 +/- 25m
Efectos adversos	Elevación de ANA 4.5, leucocitosis 4.5%, elevación transitoria de fT3 y fT4 9%, disminución transitoria de fT3 y fT4 (4.5%), elevación transitoria de anticuerpos antitiroglobulina 4.5%, elevación transitoria de AST-ALT 4.5%, elevación de fosfatasa alcalina 4.5%, síntomas de resfriado 51%, cefalea 28%, mialgia 17%, reacción local 12%, fatiga 6%, nausea 3%, fiebre 3%.
EDSS	De 1.7 +/-0.7 1.7 +/-1.4 (no significativo),
Tasa anual de recaídas	De 3.2 +/-2.3 a 0.85 +/- 0.8 (p=0.0007)
Hallazgos en RMN	NR

Estudio	Pohl. Neurology 2005; 64:888-890
Métodos	Retrospectivo
Participantes	36 niñas y 15 niños con EM definitiva por los criterios de Poser, tipo recaídas y remisiones. Edad de inicio 13.4 años (6.8 a 15.8). Inicio del tratamiento 14.6 años (8.1-17.9). Duración de la enfermedad 2 años (1-6.7)
Intervenciones	22 mcg de IFN-1 ^a (Rebif) tres veces por semana. En 25 pacientes se usaron 44 mcg por actividad intensa. Duración del tratamiento 1.8 años (1 -4.4 años).
Efectos adversos	Cualquier efecto adverso 71%, síntomas de resfriado 65%, síntomas gastrointestinales 10%, anomalías en cuentas hemáticas 39%, anomalías en enzimas hepáticas 35%. Efectos adversos graves: 2 casos, I edema, debilidad, derrame pleural, otro depresión
EDSS	1.5 (0 a 5.5) permanecieron estables (1.5)
Tasa anual de recaídas	1.9 al año (0.4 a 7.6) disminuyeron a 0.8
Hallazgos en RMN	NR

Estudio	Ghezzi. Neurol Sci. 2005. Dec; 26. Suppl 4:5 183-6 (IFN)	
Métodos	Prospectivo. Análisis de resgistríos clínicos estandarizados.	
Participantes	70 pacientes EM definitiva por criterios de Mc Donald, tipo de recaídas-remisiones 54 mujeres, 27 hombres, edad de inicio de enfermedad 12.4 +/- 2.4 años, duración de la enfermedad 19.2 +/- 23.2 .	
Intervenciones	51 pacientes IFN-B1a (Abonex) 6 000 000 UI una vez a la semana, 19 IFN-B1b tres veces a la semana (16 Rebif, 3 Betaferon). Seguimiento de 36 +/-24 meses	
Efectos adversos	Cualquier efecto clínico 67%, 50% transitorios. Síntomas de resfriado 38%, cefalea 25%, mialgias 19%, reacción local 8%, nausea 1%, fiebre 9%. Elevación de AST-ALT 5.5% (todas transitorias), leucopenia 8.5% (todas transitorias)	
EDSS	1.4 +/- 0.9 antes y después	
Tasa anual de recaídas	Todo el grupo Abonex: 2.8 +/-2.6 antes, 0.4 después Rebif/Betaferon: 3 antes, 0.8 después (no indica significancia ni rangos)	El grupo con más de un año pretratamiento y más de un año de tratamiento Abonex: 1.8 +/-0.8 antes , 0.4 después Rebif/Betaferon: 1.6 antes, 0.9 después
Hallazgos en RMN	NR	

Estudio	Ghezzi. Neurol Sci. 2005. Dec; 26. Suppl 4:5 183-6 (AG)	
Métodos	Prospectivo. Análisis de registros clínicos estandarizados	
Participantes	11 pacientes EM definitiva por criterios de Mc Donald, tipo de recaídas-remisiones 54 mujeres, 27 hombres, edad de inicio de enfermedad 12.4 +/- 2.4 años, duración de la enfermedad 19.2 +/- 23.2. Sólo 11 pacientes con AG	

Intervenciones	Acetato de Glatiramer (Copaxone) por 36 +/- 24 meses
Efectos adversos	Cualquier efecto adverso en 3, reacción local 2, dolor torácico transitorio 1, elevación de anticuerpos antitiroideos asintomática y transitoria en 1
EDSS	1.4 +/- 0.9 antes y después
Tasa anual de recaídas	Todo el grupo 2.8 +/- 2.6 antes, 0.2 después El grupo con más de un año de enfermedad y más de un año de tratamiento: 3.1 antes, 0.6 después (no indica significancia ni rangos)
Hallazgos en RMN	NR

Estudio	Ghezzi. Neurol Sci 2007 Jun; (3):127-32
Métodos	Prospectivo multicéntrico
Participantes	52 pacientes con edad de inicio de los síntomas a los 11.7 +/- 2.7 años, duración de la enfermedad de 25.9 +/- 0.3m, Esclerosis múltiple definitiva por criterios de Mc Donald y tipo recaídas-remisiones. Sólo 33 pacientes continuaron el tratamiento: 20 mujeres y 13 hombres, con edad de inicio a los 11.5 +/- 2.6, con duración de la enfermedad de 28.8 +/- 36. 8 MESES
Intervenciones	IFNB-1a (Abonex). 30mg una vez a la semana. Seguimiento por 37.7 +/- 17.7 meses
Efectos adversos	Cualquier efecto adverso 67%, síntomas de resfriado 33%, cefalea 29%, mialgia 21%, fiebre 11% fatiga 6% náusea y vómito 6%, reacción local 4%, anomalidades laboratorio 21% (leucopenia 6, reducción transitoria de T3L y T4L en 3, elevación transitoria de enzimas hepáticas: 2, incremento de ANA: 2. 1 con leucopenia permanente
EDSS	1.7 +/- 1.1 al inicio de l tratamiento, 1.3 +/- 1.1 después, no significativo
Tasa anual de recaídas	2.1 +/- 1.2 al inicio del tratamiento y 0.4 +/- 0.5 p < 0.001 después en el seguimiento (hace diferencias entre quienes continuaron y quienes abandonaron tratamiento)
Hallazgos en RMN	NR

Estudio	Packdaman . Neuropediatrics 2006. Aug; 37(4):257-60 (A)
Métodos	Ensayo clínico aleatorizado
Participantes	16 pacientes (10.2-14.8). 10 mujeres y 6 hombres. Edad promedio de inicio de la enfermedad 10.2 años, Edad de inicio del tratamiento: 13.2 grupo tratado, 11.2 grupo control
Intervenciones	IFN B-1 ^a 15 mcg una vez a la semana. Grupo control: ningún tratamiento modificador de la enfermedad
Efectos adversos	Síntomas gripales: 2 pacientes, mialgia: 1 paciente, reacción en el sitio de inyección: 1 paciente.
EDSS	La progresión media fue de 2.4 en el grupo tratado vs 3.3 en el control (IC95% 0.12-1, p=0.01)
Tasa anual de recaídas	87.5% del grupo tratado vs 62.5% del grupo control estuvieron libres de recaídas al final del primer año. 50% del grupo tratado vs 25% del control estaban libres de recaídas al segundo año. Al final del cuarto año todos habían tenido al menos una recaída. En el grupo tratado hubo 19 recaídas y en el control 35 (IC 95% 0.06-4.2); p=0.04). La tasa anual de recaídas fue de 4.7 en grupo tratado y de 9 en el control.
Hallazgos en RMN	Al 4to año el número de nuevas lesiones en T2 fue menor en el grupo tratado (3.38 vs 5.75) (95%IC 0.56-2.7, p = 0.006)

Estudio	Waubant. <i>Neuropediatrics</i> 2001 Aug;32 (4):211-3 (A)
Métodos	Retrospectivo. Cuestionario enviado a 200 médicos. 29 médicos tenían pacientes son EM tratados con modificadores de la enfermedad. Sólo se llenaron los cuestionarios de 9 pacientes
Participantes	9 pacientes menores de 16 años con EM definitiva . Edad de inicio de la enfermedad 11 años promedio (6-14), Edad al inicio del tratamiento 12.7 años(8-15)
Intervenciones	IFNB-1a, 17 meses en promedio, dosis escalonada de 1/3 a completa.
Efectos adversos	Síntomas de resfriado 4, cefalea 4 fiebre 2, mialgias 2, reacción local 1.
EDSS	NR
Tasa anual de recaídas	0.5-2 antes del tratamiento, 0-3.4 durante el tratamiento. Datos no confirmados.
Hallazgos en RMN	NR

Estudio	Adams. <i>Pediatric Nerulogy</i> 1999. Jul 21 (1) 481-3
Métodos	Reporte de Caso
Participantes	1 niño de 7 años , inició a lo 3 años, 5 recaídas, hemiparesia, síntomas cerebelares, atrofia óptica bilateral, (amaurosis) incontinencia urinaria tratados con esteroides
Intervenciones	IFNB 4 millones de unidades cada 48h. 3 año se seguimiento
Efectos adversos	Ninguno
EDSS	NR. Juega fútbol y tiene agudeza visual 20/25 OD y 20/50 OI
Tasa anual de recaídas	5 recaídas previas al inicio del tratamiento, ninguna después de iniciado éste
Hallazgos en RMN	Ligera mejoría sin lesiones nuevas

Estudio	Etheridge LJ, <i>Arch Dis Chile.</i> 2004 ; 89 :789-791
Métodos	Reporte de caso
Participantes	Niña de 4.5 años al inicio de la enfermedad. Inició IFN a los 7 años
Intervenciones	IFNB-1*. 2 000 000 UI, incrementada hasta 6 000 000
Efectos adversos	NR
EDSS	NR
Tasa anual de recaídas	Pretratamiento: 8-10 por año. Primer año de tratamiento: 3, Segundo año de tratamiento: 1
Hallazgos en RMN	NR

Estudio	Kornek. <i>Neuropediatrics.</i> 2003; 34: 120-126 (A)
Métodos	Cohorte. Prospectivo
Participantes	7 pacientes (5 mujeres y 2 hombres). Edad al inicio de la enfermedad 13.7 años (8.9-16.3), 3 pacientes entre los 8 y 10 años. EM definitiva por criterios de Mc Donald, tipo remisiones-recaídas. Inicio del tratamiento a los 16.6 años (14.1-17.8), duración de la enfermedad 2.9 años (4m-7.5*)
Intervenciones	20 mg de Acetato de glatiramer (Copaxone) diarios por 24 meses. 1 paciente lo recibió solo 22 meses por una recaída
Efectos adversos	Ninguna anomalía de laboratorio. 2 con reacciones locales. 1 paciente con reacción sistémica de rubicundez palpitaciones y opresión torácica.
EDSS	Mediana 2.5 (1-3.5), después de dos años estable en 3, aumento 0.5 en 2, no valorable en 2
Tasa anual de recaídas	Mediana de 4 (2-6) recaídas antes del tratamiento (*), después de dos años mediana de 1 (0-8)
Hallazgos en RMN	Al inicio del tratamiento mediana de 9 (5-25) lesiones en T2, dos años después mediana de 10.5 (3-25), lesiones activas pretratamiento mediana 1 (0-9), postratamiento mediana 0 (0-2).

REFERENCIAS

1. Adams AB, Tyor WR, Holden KR. Interferon -B1b and childhood multiple sclerosis. *Pediatr. Neurol.* 1999; 21:481-483
2. Andersson PB, Goodkin DE. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review. *J Neurol Sci* 160:16-25
3. Banwell B, Tremlett H. The use of immunomodulatory therapy in children with multiple sclerosis. *Neurology.* 2005; 54:778-779
4. Banwell B. Treatment to children and adolescents with multiple sclerosis, *Expert Rev. Neurotherapeutics.* 2005; 5(3): 391-401
5. Banwell B., Reder AT, Krupp L, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology.* 2006; 66: 2-3
6. Barnes D, Hughes RA, Morris RW. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 349: 902-906.
7. Carrá A, Rivera-Olmos V, Arcega R, Gabbai, et al. Tratamiento de la esclerosis múltiple en Latinoamérica: práctica actual y estándares óptimos. Resultados de una encuesta a neurólogos durante un taller interactivo. *Rev Neurol.* 2006; 42: 399-407
8. Chabas D, Green A, Waubant E. Pediatric Multiple Sclerosis. *Neuro Rx: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics.* 2006. 3:264-275
9. Chitnis Tamuja. Pediatric Multiple Sclerosis. *The Neurologist.* 2006;12(6): 299-310
10. Choudry S, Maxwell S, Jeffrey D, Panzara M, Roach S. Single-Patient study for the emergency use of Natalizumab (Antegran) in the treatment of pediatric multiple sclerosis. *Neurology.* 2004; 62 (7) Suppl S5: A488-A489
11. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2002; 359:1221-1231.
12. Etheridge I. *Arch Dis Child.* 2004; 89: 789-791
13. Ferguson D, Hutton B, Sharma M, et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of neurologic conditions; a systematic review. *Transfusion.* 2005; 45: 1640-1647
14. Filippi G, Brusaferri F, Sibley W, Citterio A, Clucci G, Midgard R, Candelise L. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis (Cochrane Review). *The Cochrane Library.* Oxford: Update Software. 2006; 1.
15. Froham E. Multiple Sclerosis. *Med Clin N Am.* 2003; 87: 867-897
16. Gadot N. Multiple sclerosis in children. *Brain and Development* 25:229-232.
17. Ghezzi. Clinical characteristics of Multiple Sclerosis with early onset. *Neurol Sci.* 2004; 25: S336-S339.
18. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, Gallo P. Treatment of early-onset multiple sclerosis with intramuscular interferon-beta-1a: long-term results. *Neurol Sci.* 2007;28(3):127-32.

19. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Multiple Sclerosis*. 2005;22:420-424.
20. Ghezzi A. Immunomodulatory treatment of early onset multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Neurol Sci*. 2005;26 (suppl 4):S183-186.
21. Ghezzi A. Childhood-juvenile multiple sclerosis: clinical characteristics and treatment. *Expert Rev, Neurotherapeutics*. 2005; 5(3): 403-411.
22. Gray OM, McDonnell GV, Forbes RB, Intravenous immunoglobulins for multiple sclerosis (Cochrane Review) *The Cochrane Library*. Oxford:Update Software. 2006; 1.
23. Gray OM, McDonnell GV, Forbes RB, Metrexate for Multiple Sclerosis. (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. Oxford:Update Software. 2006;1
24. Johnson KP, Brooks BR, Sohen JA, et al. Co-polymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing. Remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double blind placebo-controlled trial. The co-polymer 1 Multiple Sclerosis Study group. *Neurology* 1995; 45, 1268-1276.
25. Kornek B, Bernert G, Balassy C. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics*. 2003; 34: 120-126 .
26. Krupp L, Banwell B, Tenenbaum S, Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007; 68 (Suppl2):S7-S12.
27. Krupp L, Mac Allister W, Treatment of Pediatric Multiple Sclerosis. *Current Treatment Options in Neurology* .2005; 7:191-199.
28. La Mantia L, Milanese C, Mascoli N, et. al. Cyclophosphamide for multiple sclerosis (Cochrane Review) . *The Cochrane Library*. Oxford Update Software. 2006;1
29. Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Capra R ,Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software. 2005;1.
30. McDonald W, Compston A, Edan G, et. al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2110; 150:121-127.
31. Micallef Y, Moreau T, Debouverie M, et. al. Interferon-Beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. *J. Pediatr*. 2001; 139:443-446.
32. Miller D, Weinstock B, Bethoux F, et ,al, A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Multiple Sclerosis*. 2000; 6: 267-273.
33. Munari L, Lovati R, Boiko A. Therapy with glatiramer acetate for multiple sclerosis (Cochrane Review) .*The Cochrane Library*. Oxford:Update Software. 2006;1.
34. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Multiple sclerosis. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London (UK):National Institute for Clinical Excellence(NICE); 2004: 197.
35. National Institute for Clinical Excellence. Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis. 2002 .

36. Pakdaman H, Fallah A, Sahrain MA, et al. Treatment of early onset multiple sclerosis with suboptimal dose of interferon beta-1a. *Neuropediatrics*. 2006; 37(4):257-60.
37. Pohl D, Rostasy K, Gätner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology*. 2005; 64: 888-890.
38. Pohl D, Waubant E., Banwell B, et al. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology*. 2007; 68(Suppl 2).S54.-S65
39. PRIMS. Long term efficacy of interferon Beta 1a in relapsing MS. *Neurology*. 2001; 56:1628-1636.
40. Rice G PA, Inconvava B, Munari L, et. al. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis (cochrane Review). In *The Cochrane Library: Oxford: Update Software*. 2006; 1.
41. Ruggieri M, Iannetti P, Polizzi A. Multiple Sclerosis in children under 10 years of age. *Neurol Sci*. 2004; 25:S326-S335.
42. Takahashi I, Sawashi Y, Takeda O, et. al. Childhood multiple sclerosis treated with plasmaferesis. *Pediatr Neurol*. 1997; 17(1): 83-87.
43. Tenenbaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology*. 2006; 67 (3):511-3.
44. Tenenbaum S, Segura M. Long-Term Safety and Tolerability of interferon beta-1a treatment in early-childhood and juvenile multiple sclerosis. *Neurology*. 2006; 66(5): 267-272
45. Triulzi F. Neuroradiology of multiple sclerosis in children. *Neurol. Sci*. 2004; 25:S340-S347
46. Waldman A, O'Connor E, Tennekoon G, Childhood multiple sclerosis. *Mental Retardation and developmental disabilities research reviews* 12:147-156 (2006).
47. Waubant E, Hietpas J, Stewart T, et. Al. Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated. *Neuropediatrics* . 2001; 32:211-213.
48. Zivadinov R, Rudick RA, De Masi R. Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing remitting MS. *Neurology*. 2001; 57 ,: 1239-1246 .