



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

EVOLUCION DE PACIENTES CON ESCLEROSIS
MULTIPLE EN EDAD PEDIATRICA, EVALUADOS
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA,
SECRETARIA DE SALUD, DURANTE EL PERIODO
1992-2007.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

NEUROLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DR. MENDELSONN RAFAEL LIZAMA FLORES

DIRECTOR DE TESIS

DRA. LETICIA MUNIVE BAEZ

ASESORES DE TESIS

DRA. MATILDE RUIZ GARCIA

M.C. CHIHARU MURATA




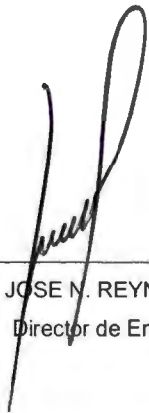
MEXICO, DF.

2008


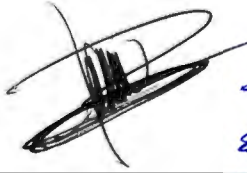
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

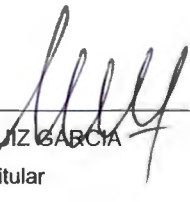

EVOLUCION DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLE EN EDAD PEDIATRICA,
EVALUADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA, SECRETARIA DE
SALUD, DURANTE EL PERIODO 1992-2007



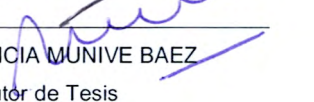
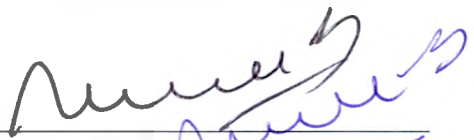
DR. JOSE N. REYNES MANZUR
Director de Enseñanza



DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
Jefe Departamento Pre y Postgrado



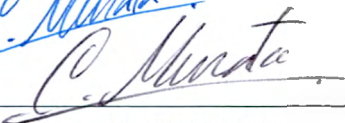
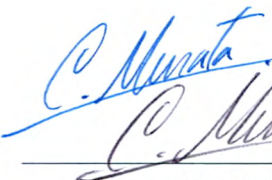
DRA. MATILDE RUIZ GARCIA
Profesor Titular



DRA. LETICIA MUNIVE BAEZ
Tutor de Tesis



DRA. MATILDE RUIZ GARCIA
Co-Tutor de Tesis



M.C. CHIHARU MURATA
Asesor Metodológico

AGRADECIMIENTOS

Deseo mostrar mi más profundo agradecimiento a las siguientes personas que influyeron notablemente en la realización de esta tesis.

A mis asesores de tesis Dra. Leticia Munive, Dra. Matilde Ruiz, M.C. Chiharu Murata que con paciencia y dedicación me guiaron en todo el proceso.

A mis maestros Dra. Ruiz, Dra. Munive, Dra. Herrera, Dr. Dávila, Dra. Medina, Dra. Hernández, Psic. Aguilar por todas sus enseñanzas estos dos años, en mi formación como neurólogo, así también como persona.

A mi Padres y Hermanas por su amor y el apoyo brindado, así como haberme enseñado a tener fe y seguir adelante a pesar de las adversidades.

A mi novia Fabiola, mis compañeros Karina, Avril, Leonel y Boris, mis amigos Karla, Juan Miguel por incentivar me y apoyarme en todo momento.

A los niños del Instituto Nacional de Pediatría por permitirme aprender con ellos y enseñarme a sonreír a pesar de las adversidades.

INDICE

RESUMEN	1
MARCO TEORICO	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
JUSTIFICACION	18
OBJETIVOS	19
HIPÓTESIS	19
METODOLOGIA	20
ASPECTOS ETICOS	22
RESULTADOS	23
DISCUSION	34
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFIA	39
ANEXOS	42

RESUMEN

Introducción: La Esclerosis Múltiple es una enfermedad autoinmune, crónica, inflamatoria y desmielinizante del SNC, se presenta en individuos genéticamente susceptibles e involucra factores inmunológicos, humorales y celulares.

Objetivo: Describir la evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Esclerosis Múltiple atendidos en el INP durante periodo 1992-2007

Material y método: Cohorte histórica. Se revisaron expedientes de pacientes ≤ 18 años al diagnóstico de EM desde enero 1992 a Julio 2007. Se realizó descripción de variables y búsqueda de asociación divariada: Análisis de frecuencias, análisis de varianza, RR y ψ

Resultados: 26 pacientes con diagnóstico de EM. La relación F:M fue 2.7:1, ninguno tuvo antecedente familiar, ni vacunación; manifestaron SNA 15/26, mediana de 137 meses, la edad al diagnóstico de EM fue 165.5 meses. El 81% presentó forma polisintomática. Síntomas más frecuentes: Piramidales, amaurosis y cerebelosos. Lesiones múltiples en 88% de imágenes, siendo las zonas periventriculares más afectadas. Se prescribió monoterapia al diagnóstico en el 50% y 62 % utilizó biterapia durante seguimiento. No se encontró relación entre recaídas y tratamiento. El 73% de los pacientes presentó complicaciones. Presentaron secuelas 69%, predominando trastornos internalizados y cognitivos. La presencia de recaídas no se asoció con edad, sexo, ni tiempo de latencia. El 36 % presentaron recaída, el tiempo entre el diagnóstico y 1ª recaída fue 6.8 meses y entre recaídas posteriores fue 6.3 meses

Conclusiones: La presentación clínica más frecuente fue polisintomática. Predominan signos piramidales, cerebelosos y amaurosis. Se identificaron lesiones múltiples en IRM, principalmente periventriculares. Los estudios inmunológicos en LCR y suero no mostraron asociación con manifestaciones clínicas. Los esteroides fueron los fármacos más utilizados durante episodios de brote y mantenimiento. Se demostró asociación entre manifestaciones de síndrome medular y lesiones desmielinizantes medulares.

ANTECEDENTES

La primera descripción patológica fue realizada por Jean Cruveilhier en 1835 reportando áreas de cicatrices a nivel medular. En 1868 Jean Martín Charcot acuñó el término “Esclerosis en placas diseminadas” y describe la triada de ataxia, nistagmo y lenguaje escándido. Posteriormente Joseph Félix Babinski evalúa aspectos histológicos, reportando macrófagos con detritus a lo largo de los axones, cuya mielina se había destruido.^{1, 2}

En 1878 Ranvier describe la mielina, a pesar de dicho descubrimiento no hubo progreso en el estudio diagnóstico de la EM. En 1946, Sylvia Lawry funda la National Multiple Sclerosis Society (NMSS) apoyando en 1960 a George Schumacher para la elaboración y estandarización de guías clínicas para el diagnóstico de EM, constituyendo así el primer esfuerzo para crear un criterio basado en el principio clínico fundamental de “Lesiones afectando diferentes lugares del SNC y desarrolladas en tiempos diferentes”¹

En 1980 Poser y col sentaron las bases de criterios diagnósticos, que incluyeron definiciones clínicas, estudios de laboratorio y gabinete. Los términos empleados “clínicamente definitiva”, “probable” y “posible” dieron sensibilidad al diagnóstico de la patología.^{1, 3}

En 2000 un grupo de expertos internacionales dirigidos por Ian McDonald revisaron los criterios diagnósticos, con especial interés en la identificación de diseminación de las lesiones en tiempo y espacio, reconociendo la importancia de los estudios de neuroimagen, integrando formalmente a la IRM como método diagnóstico, inicial y de seguimiento. Los términos EM definida y probable fueron omitidos. De acuerdo con el panel de McDonald sería “EM posible” y “no EM”.¹

A pesar de las aportaciones positivas, los criterios de McDonald han sido temas de debate y discusiones, principalmente en grupos asiáticos y latinoamericanos. En 2005 se realizó la reunión de NMSS, reestructurando los criterios de McDonald¹

EPIDEMIOLOGIA

La distribución de Esclerosis Múltiple a nivel mundial se divide en tres regiones; aquellas de alta prevalencia > 30hab./100,000 hab. Prevalencia media 5-30 hab/100,000 hab. Y baja < 5 /100,000 hab. Se han reportado mayores prevalencias en el norte de Europa (30/100,000 hab), Canadá y USA (100-200/100,000 hab), estableciendo un gradiente norte-sur.^{4,5,6}

Los emigrantes de regiones de alta prevalencia a baja, mantienen su riesgo si se cambian después de los 15 años, en cambio si hay migración de una zona baja a una alta, hay aumento de su riesgo entre los 15 y los 40 años. Los estudios en emigrantes sugieren una asociación ambiental en el desarrollo de Esclerosis Múltiple, necesitando una exposición prolongada o repetida a dicho estímulo, con un período de latencia indefinido.^{4,6}

La frecuencia para el inicio antes de los 10 años es 0.2 a 0.7%. De acuerdo a estos porcentajes la prevalencia de EM en pediatría oscilaría 0.4-1.4/100,000 hab.³ Se estima que 3-6% de los pacientes ha presentado síntomas antes de los 16 años de edad.

En Latinoamérica se ha observado un aumento de la prevalencia de EM, González y Sotelo, refieren que de ser una enfermedad rara en la década de los 70's, constituyó la segunda causa de internamiento en el Instituto Nacional Neurología y Neurocirugía en México en los 90's; Callegaro reporta que los casos de EM se triplicaron en Brasil. En otras regiones de Latinoamérica como

Uruguay reportan una prevalencia de 20/100,000 habitantes y en Buenos Aires de 19.2/100,000.¹

FISIOPATOLOGIA

La EM es una enfermedad mediada por el sistema inmune, que ocurre en personas susceptibles. El dato principal son las placas de desmielinización de la sustancia blanca del SNC, áreas bien delimitadas, con poca celularidad y pérdida de la mielina, con mayor predilección por nervio óptico, sustancia blanca periventricular, tallo encefálico, cerebelo y médula espinal. Las lesiones usualmente son redondas pero pueden adoptar formas digitales (dedos de Dawson).^{2,7}

Existe información que apoya el mecanismo autoinmune en EM: predominio en mujeres, similar a otras enfermedades autoinmunes como LES, disminución transitoria durante el embarazo, asociación con otras enfermedades autoinmunes, tanto en pacientes como en los familiares, asociación con HLA, similitud con encefalomiелitis autoinmune experimental, presencia de autoanticuerpos contra antígenos de mielina en suero y LCR.⁶

Los mecanismos de daño determinan tres fases de lesión histopatológica, una fase inflamatoria, una fase desmielinizante y una fase de daño axonal, considerando el daño axonal como el deterioro clínico permanente; éstas fases pueden identificarse en forma secuencial o simultánea^{7,8}

Fase Inflamatoria Predomina la activación de células T, con ingreso al SNC, de células T específicas hacia antígenos de mielina (Proteína básica de mielina, proteolípidos, glicoproteínas de oligodendrocitos y glicoproteína asociada a mielina). En el SNC, los T CD4 se diferencian en TH1 y TH2, los cuales producen diferentes citocinas. TH1 produce citocinas proinflamatorias como Interleucina-2, Factor de Necrosis Tumoral, interferones. Las citocinas TH1

activan células presentadoras de antígenos, promueven diferenciación TH1, e inhiben diferenciación TH2. En cambio células TH2 producen citocinas antiinflamatorias como IL4, IL5, IL6, IL10 y IL13 que polarizan hacia la inmunidad humoral inhibiendo diferenciación TH1. La inflamación observada en EM corresponde a una sobreestimulación de respuesta TH1.^{2, 7, 8}

Las células T activadas por autoantígenos, microorganismos o superantígenos, atraviesan la barrera hemato-encefálica, secretando integrinas que permiten la adhesión al endotelio, posteriormente atraviesan la matriz extracelular, en la que intervienen las metaloproteasas, enzimas que degradan la matriz extracelular y la mielina. Una vez que las células T ingresaron al SNC, se reactivan por la presentación de antígenos. Hay secreción de citocinas, reclutando células de la microglia y astrocitos, que en conjunto con los anticuerpos contra mielina y complemento, producen desmielinización.^{2, 8}

Desmielinización. Es el resultado del daño directo a la mielina por las células inflamatorias o en forma indirecta por las citocinas TH1. La remielinización, sintetiza mielina mucho más delgada, con internodos más cortos. Existen diferentes factores que inhiben la remielinización en EM: La pérdida de oligodendrocitos y sus precursores como consecuencia del ataque autoinmune, señales inmunoquímicas inhibitorias debido a la cascada inflamatoria y disminución receptividad de los axones dañados para remielinización.⁸

Daño Axonal. En el pasado se creía que la EM afectaba solamente la mielina, pero se ha observado la presencia de daño axonal, aún en áreas sin daño aparente de la sustancia blanca. El daño axonal y la sección ocurre en la fase inflamatoria aguda y crónica debido a la desmielinización, tanto en las lesiones agudas como en las crónicas.⁸

La sección axonal predominante en áreas de inflamación es irreversible, resultado del cambio de microambiente, con efecto directo sobre el tropismo de

los oligodendrocitos, como consecuencia de una desmielinización sostenida, y en forma indirecta, por vulnerabilidad de los axones expuestos a agentes nocivos. La progresión que ocurre en EM se cree que es por el daño axonal y degeneración Walleriana.⁸

La sustancia blanca contiene por volumen 46% de axones, 24% de mielina, 17% de glía y 13% de vasos sanguíneos. La correlación de la pérdida axonal es la atrofia cerebral, que puede ser causada por pérdida de tejido en los sitios de las lesiones o por degeneración Walleriana.

En todas las fases de la enfermedad se observan índices de atrofia, tanto en cerebro como a nivel de médula (0.6-1% por año). La atrofia es más evidente en las formas progresivas, y puede ser un indicador predictivo de EMRR hacia EMSP.⁸

Muchos agentes infecciosos han sido propuestos como factores causales en EM, sin poseer la suficiente evidencia científica. Algunos agentes como el *virus Epstein Barr (EBV)*, Herpes virus 6, retrovirus endógeno están en investigación como agentes asociados a EM.

El EBV es uno de los virus que infecta más a la población alrededor del mundo y persiste durante toda la vida. Estudios recientes muestran que pacientes con historia de infección primaria sintomática por EBV, como la mononucleosis, tienen mayor riesgo de EM que la población en general. El EBV, ha sido propuesto como candidato para el desarrollo de muchas enfermedades autoinmunes (Alfred Evans 1971). Existen múltiples pacientes con EM seropositivos para EBV; los niveles de anticuerpos contra EBV son mayores en pacientes con EM que en los grupos controles, la diferencia de seroprevalencia es mayor en pacientes en la edad pediátrica.^{6,9}

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas de la EM son variadas en su forma de presentación, gravedad y duración. Es difícil comparar los hallazgos en las diferentes series de pacientes porque no están estandarizadas. Los datos clínicos mayormente encontrados en los pacientes son déficit motor (10-60%), déficit sensitivo (26-34%), neuritis óptica (19-22%), disfunción tronco encefálico (13-25%), con presentación polisintomática en 47% de los pacientes.^{2, 3, 5, 10, 11}

En pacientes menores de 10 años es excepcional, presentando características clínicas particulares. El cuadro clínico de encefalopatía aguda con cambios en el estado mental, convulsiones, déficit motor y ataxia. Las crisis convulsivas son más frecuentes en menores de 6 años de edad, presentándose hasta en 22% de los pacientes, siendo un indicador de mal pronóstico. La Neuritis óptica ocurre como primera manifestación en al menos el 30% de los niños. Se encuentra presentación polisintomática en 76 % de los pacientes. 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 mas corto en niños comparado con los adultos (de 3 a 4 contra 6 a 8 semanas).³

Los adolescentes presentan mayor porcentaje de formas monosintomáticas, con patrón desmielinizante mas restringido anatómicamente. Entre estos síndromes desmielinizantes aislados debemos consignar neuritis óptica, mielitis, tronco encefálico y ataxia cerebelosa.³

Se define como Brote, la aparición o el empeoramiento de los signos o síndromes neurológicos, que persistan por lo menos por 24 hrs., en ausencia de fiebre.²

En la EM, se describen cuatro tipos de variantes clínicas en relación a la evolución: Recurrente-remitente, primariamente progresiva, secundariamente progresiva y progresiva recurrente.^{2, 12, 13, 14}

La variedad Recurrente-Remitente (EMRR) se caracteriza por cuadros bien definidos de brotes con remisión parcial o completa, permaneciendo sin progresión de los síntomas en los periodos intercríticos. Es la forma más común, representando el 85 %.^{4,8, 12.}

La forma Primariamente Progresiva (EMPP) se caracteriza por progresión de la enfermedad desde el inicio de los síntomas, con mesetas ocasionales y leves periodos de mejoría con empeoramiento continuo y gradual. Representa hasta un 10 % de los pacientes.^{2, 8, 12}

La variante Secundariamente Progresiva (EMSP) se caracteriza por presentar una forma Remitente Recurrente inicial, seguida de una progresión con o sin brotes ocasionales, mínima remisión y mesetas, representa 8-29% de los pacientes en edad pediátrica con esta forma de la enfermedad.^{2, 8, 12}

La forma progresiva recurrente (EMPR) se define como progresión desde el inicio de la enfermedad con desarrollo de exacerbaciones, con recuperación parcial o sin recuperación, que continúa progresando en los periodos intercríticos. Es la forma menos frecuente de EM.^{2, 8, 12}

DIAGNÓSTICO

No hay un estudio diagnóstico específico de Esclerosis Múltiple, el diagnóstico se basa en la confirmación de la desmielinización del SNC en espacio y tiempo. La introducción de IRM como adyuvante en la identificación de nuevas lesiones más que depender de evidencia clínica favoreció la sensibilidad diagnóstica y vigilancia.. Era inevitable que el rápido crecimiento de la importancia de la IRM

en el proceso diagnóstico llevaría a recomendaciones para nuevos criterios diagnósticos de EM. Estos fueron desarrollados por un comité internacional de neurólogos y publicados en el año 2001 (Tabla 1). Se introdujeron dos cambios mayores: La IRM se incorporó al esquema y se definieron guías para el diagnóstico de la EM progresiva primaria.^{13, 14, 15}

Criterios diagnósticos de EM de Mc Donald (Tabla 1)

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 insidiosa sugestiva de EM		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.

Es importante recalcar que aunque por imagen de IRM sea sugestiva de EM, no es suficientemente específica para hacer el diagnóstico en ausencia de evidencia clínica apropiada. Dependiendo de que criterios se adopten, los rangos de especificidad son aproximadamente 75%. Además el diagnóstico de EM, solo puede ser hecho sino hay mejor explicación para los hallazgos clínicos neurológicos.^{13, 16}

No existen criterios diagnósticos validados en niños. El Grupo Internacional de Estudios de EM pediátrica ha llegado a un consenso de aceptar los criterios de McDonald, utilizados en adultos, en niños mayores de 10 años. Los eventos neurológicos deben estar separados por más de 1 mes y ocurrir mientras se encuentran sin esteroides, 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.^{13, 14, 17}

En el 2007 se publicó el consenso sobre las definiciones propuestas de Esclerosis Múltiple pediátrica y trastornos relacionados, incluyendo EMDA y neuromielitis óptica²⁶. 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 IRM puede ser usada para identificar la diseminación en espacio y debe mostrar 3 de las siguientes cuatro características: 1) 9 o más lesiones en sustancia blanca o una lesión que refuerce con gadolinio 2) 3 ó más lesiones periventriculares 3) una lesión yuxtacortical 4) una lesión infratentorial.^{13, 14, 18, 19}
- 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.^{13, 14, 20}
- 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 pueden 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.^{13, 14,}

21

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 Encefalomiелitis 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 distinguir 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 indicativos de EMDA.^{18, 21, 23, 24}

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 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. ^{21, 25, 26, 27}

TRATAMIENTO

Desde 1868 Jean Martin Charcot reconoce la necesidad de tratamiento de la esclerosis en placas, por ser una enfermedad neurológica multifocal y progresiva. Experimento en múltiples tratamientos, en los que figura el nitrato de plata, el sulfuro de oro, la belladona, el sulfato de zinc, estriчnina y la estimulación eléctrica. ⁷

Hasta ahora, el tratamiento de EM va encaminado a la recuperación de una recaída aguda, disminuir la actividad de la enfermedad y lentificar la progresión de la enfermedad, enfocándose primariamente en inmunomoduladores e inmunosupresores. No existe una terapia causal de la enfermedad. ^{30, 32, 33}

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.^{34, 35}

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 β (IFN), el acetato de glatiramer 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.

Los objetivos clínicos de una terapia efectiva en esclerosis múltiple son:

- 1- Prevención discapacidades por progresión de la enfermedad
- 2- Reducción de la frecuencia, severidad y duración de las recaídas
- 3- Mejoría de los síntomas
- 4- Promoción de procesos restauradores que mejoren función.

El agente ideal debe tener mínimos efectos adversos. Los primeros agentes aprobados por la FDA para el tratamiento de la esclerosis múltiple son inmunomoduladores e incluyen diferentes versiones de Interferones: IFN 1b aprobado en 1993, IFN1a aprobado en 1996 en Europa y en 2002 en USA. El acetato de glatiramer fue aprobado por la FDA en 1997. Estos inmunomoduladores están indicados en tratamientos de EMRR. El uso de mitoxantrona con cualidades inmunomoduladoras e inmunosupresoras fue aprobado por la FDA en el 2000, para lentificar la progresión de discapacidades en pacientes con EMSP, empeorando los pacientes con EMRR y EMPP.^{7, 8, 31 y}

34

(Tabla 2)

SUBFORMA CLINICA	TRATAMIENTO
Recaída Aguda	Pulsos Glucocorticoides
Síndrome aislado clínico Alto riesgo de desarrollar EM	Interferón b
EM Recurrente Remitente	Primera línea: IFN b, acetato glatiramer Segunda línea: Mitoxantrona, IgIV, azatioprina Con recaídas severas y progresiva: Mitoxantrona
EM secundariamente progresiva	Con recurrencia: Mitoxantrona, Interferón b Progresiva: Mitoxantrona Segunda línea: Ciclofosfamida
EM primariamente progresiva	No terapia establecida
EM progresiva recurrente	Mitoxantrona

El tratamiento de los brotes o recaídas consiste en pulsos de metilprednisolona, excepcionalmente las recaídas son muy severas con deterioro rápido, en las cuales se han intentado terapias como IgIV o plasmaféresis. Las terapias inmunomoduladoras que han demostrado modificación de la evolución de la enfermedad en adultos, no han sido suficientemente estudiadas en la edad pediátrica, aunque se han reportado resultados favorables.^{3, 34, 35, 36}

Es un reto evaluar la evidencia de los medicamentos que modifican la actividad biológica de la enfermedad en niños, ante la dificultad para predecir la evolución de la enfermedad y la falta de escalas validadas que midan la efectividad en éste grupo. 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.^{34, 36}

Muchos síntomas pueden ocurrir con regularidad en el transcurso de la enfermedad. Los síntomas predominantes son espasticidad, fatiga, disfunción sexual y vesical, dolor, alteraciones cognitivas, debilidad.³¹

Un estimado de 40-75% de los pacientes experimentan espasticidad, consecuencia de desmielinización de los tractos corticoespinales, vestibuloespinales y reticuloespinales. La espasticidad puede interferir con habilidades motoras gruesas y finas, interfiriendo con habilidades en el trabajo o la recreación.^{31, 35}

El tratamiento no farmacológico considera la integración de actividades con ejercicios pasivos, como caminar, nadar, bicicleta, terapias relajantes como yoga, tai chi. El tratamiento farmacológico incluye fármacos de primera línea como baclofeno o tinazidina, teniendo como alternativas benzodiazepinas o dantrolene.

31

Hasta un 50-60% de pacientes con EM, presentan síndromes dolorosos agudos, sub-agudos y crónicos, provocando un impacto en la calidad de vida de los pacientes. El empleo de anticonvulsivantes (Carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, topiramato, pregabalina) en combinación con AINES, han demostrado buenos resultados para el manejo tanto del dolor agudo como del crónico.³¹

Los trastornos cognitivos ocurren con una prevalencia estimada de hasta un 50% de los pacientes con EM, las áreas comúnmente afectadas son memoria, atención y procesamiento de la información. Estas alteraciones repercuten negativamente en las actividades diarias de los pacientes: Académicas, laborales y sociales. En muchas ocasiones se asocian a comorbilidades como depresión y/o fatiga, siendo necesario un tratamiento interdisciplinario por neurólogo, neuropsicólogo, psiquiatra, rehabilitador y enfermería^{31, 33, 34, 36}

La depresión es el trastorno de ánimo mas frecuente en los pacientes con EM, se refieren hasta un 50% de los pacientes con éste padecimiento. El uso de antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la recaptura de serotonina está recomendado, así como psicoterapia.³¹

En pacientes con alteraciones medulares, la presencia de vejiga neurogénica justifica la intervención por Urología³¹

El tratamiento de EM en pediatría debe enfocarse al manejo agudo de la enfermedad, limitar su progresión, manejo de los síntomas derivados y administración de fármacos que retrasen la aparición de recaídas.^{3, 35}

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.^{31, 33, 34, 36}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sintomatología clínica de EM es variada en su forma de presentación, gravedad y duración. En edad pediátrica, principalmente en pacientes menores de 10 años la incidencia es mucho menor, y la forma de presentación clínica es mucho mas variado.

Con el advenimiento de la Resonancia Magnética, han evolucionado los criterios diagnósticos, se ha llegado a consenso sobre el uso de criterios de adultos en población pediátrica.

El tratamiento en pacientes pediátricos esta limitado, sobretodo por la falta de estudios de medicamentos disponibles a esta edad. Es un reto evaluar la evidencia de los medicamentos que modifican la actividad biológica de la enfermedad en niños, ante la dificultad para predecir la evolución de la enfermedad y la falta de escalas validadas que midan la efectividad en éste grupo. 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

En base a lo antes expuesto nos planteamos la siguiente pregunta: ¿Cuál es la evolución de Esclerosis Múltiple en los pacientes pediátricos que acuden al Instituto Nacional de Pediatría?

JUSTIFICACION

La Esclerosis Múltiple es una patología con incremento de la prevalencia a través del tiempo, con presentación clínica variada en edad pediátrica, que condiciona dificultad diagnóstica temprana, empleando aún criterios establecidos en población adulta, a partir de los cuales se aplican esquemas terapéuticos diseñados para pacientes adultos.

Es necesario conocer y analizar las características clínicas, inmunológicas y de imagen al inicio y evolución de nuestros pacientes pediátricos, ya que en base a lo reportado en la literatura, los perfiles clínicos son diferentes incluso en diferentes grupos étnicos.

Es importante conocer la factibilidad de utilizar los métodos diagnósticos descritos, en instituciones como la nuestra.

La recopilación y análisis de ésta información en un centro de referencia nacional como el INP, permitirá en trabajos posteriores, realizar guías clínicas diagnósticas y terapéuticas, en edad pediátrica.

OBJETIVO

Describir la evolución de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Esclerosis Múltiple atendidos en el INP durante periodo 1992-2007

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las características demográficas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de EM
- Identificar las presentaciones clínicas iniciales más frecuentes de EM en edad pediátrica
- Conocer el tiempo de latencia entre el Síndrome Neurológico Aislado y el inicio de EM en pacientes pediátricos.
- Cuantificar hallazgos por imagen de lesiones según diseminación en espacio.
- Establecer la asociación de las manifestaciones clínicas con los estudios de laboratorio y gabinete
- Identificar los esquemas terapéuticos aplicados en el INP, en pacientes pediátricos con EM, en brotes y en fase de mantenimiento
- Conocer las complicaciones asociadas a los esquemas terapéuticos
- Identificar variables asociadas a la presencia de recaídas.
- Conocer el tipo de secuelas en los pacientes con Esclerosis Múltiple

HIPOTESIS

- El perfil clínico de pacientes pediátricos con Esclerosis Múltiple en el Instituto Nacional de Pediatría es igual al perfil clínico reportado en la literatura

MÉTODO

■ TIPO DE ESTUDIO.

- Cohorte histórica
- Observacional, descriptivo, retrospectivo, longitudinal

■ Población objetivo

- Pacientes menores de 18 años con Diagnóstico de Esclerosis Múltiple.

■ Población elegible

- Pacientes con Diagnóstico de Esclerosis Múltiple atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría durante Enero 1992 y Julio 2007

■ CRITERIOS DE INCLUSION

- Expedientes de pacientes menores de 18 años al momento del diagnóstico en el INP con diagnóstico de Esclerosis Múltiple durante enero 1992 y Julio 2007

■ CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con expediente clínico incompleto
 - Ausencia de evaluación neurológica que integre el diagnóstico
 - Ausencia de reporte de estudios neurofisiológicos: PEV o PESS al Diagnóstico, en pacientes con imagen negativa o dx de probable EM
 - Pacientes que no tengan IRM o reporte oficial.

PROCEDIMIENTO DE MUESTREO Y CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

Debido a la baja prevalencia de Esclerosis Múltiple en edad pediátrica, se tomará como muestra todos los pacientes que cumplan los criterios de selección.

Por la limitación del tamaño de muestra, algunos de los análisis estadísticos mencionados podrán ser inconclusos por falta del poder. En este caso aprovecharemos los datos obtenidos para generar estimadores de parámetros de interés tales como la proporción de recaídas, varianza de las variables.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se realizará descripción de las variables a través de media y desviación estándar, si son compatibles con el modelo de la distribución normal, y en caso contrario, a través de mediana y los rangos intercuartiles. Descripción de las variables categóricas a través de frecuencia absoluta y relativa

- Se realizará la búsqueda de asociación bivariada en las siguientes formas de acuerdo con los tipos de variables analizadas:
 - Análisis de frecuencias, si las dos variables son categóricas. La prueba estadística se realizará por medio de χ^2 . En caso de que más de 25% de las celdas de la tabla de contingencia presenten el valor esperado de menor de 5, se calculará la probabilidad de manera directa por el procedimiento de Exacto de Fisher.

 - Análisis de varianza, si la variable independiente es categórica y dependiente es numérica continua.

- Se calculará el Riesgo Relativo y Razón de Momios de manera separada para las variables número de recaídas considerando:
 - a) La edad de inicio antes de 10 años o después de 10 años
 - b) Tiempo de latencia al diagnóstico de EM (menos de un año, mayor de un año)
 - c) Sexo
 - d) Presentación de lesiones infratentoriales o supratentoriales

- Se buscará establecer el modelo estadístico para evaluar el peso de las variables edad, número de lesiones al diagnóstico, Sx clínico al diagnóstico, período de latencia entre el Sx neurológico aislado al Dx de EM y tratamiento en la presencia de recaídas, utilizando el GLM (Generalized Linear Model).

- El nivel de los errores α y β serán establecidos como $p < 0.05$ y $p < 0.2$ respectivamente para todas las pruebas estadísticas salvo con las interacciones con las cuales incluiremos al modelo lineal si $p < 0.15$. Los resultados obtenidos como proporción, riesgo relativo y razón de momios serán reportados los estimadores puntuales e intervalos de confianza de 95%.

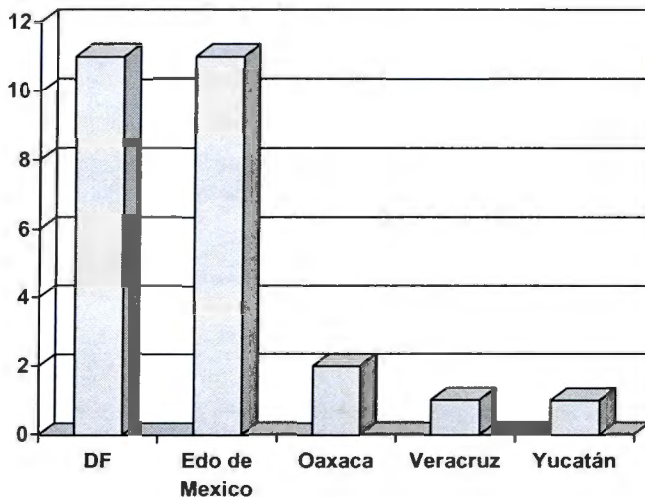
ASPECTOS ETICOS

Estudio retrospectivo, que no expone a procedimientos invasivos a los pacientes implicados. Los datos obtenidos de los documentos fuente serán manejados con estricta confidencialidad, acorde a los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas, dando a conocer resultados del análisis, a las instancias académicas y de investigación.

RESULTADOS

Se identificaron 32 pacientes con diagnóstico de EM, cumpliendo criterios clínicos, radiológicos y neurofisiológicos 26, la mayoría procedentes del DF y Estado de México (Gráfico 1)

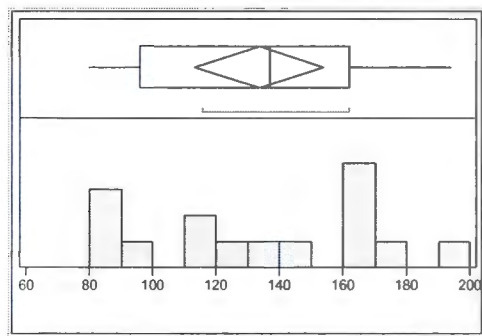
Gráfico 1. PROCEDENCIA DE PACIENTES CON EM ATENDIDOS EN EL INP, 1992-2007



La relación femenino: masculino fue 2.7:1, ninguno de los pacientes tuvo antecedente familiar de EM, ni de vacunación previo al inicio de la sintomatología, identificando en 3 pacientes infección de vías respiratorias y en uno enfermedad gastrointestinal, un mes previo al diagnóstico.

De 26 pacientes, 15 manifestaron síndrome neurológico aislado (SNA), con una edad (mediana) de presentación de 137 meses (Rango Intercuartil: 58 meses) (Gráfico 2), mientras que la edad (mediana) al diagnóstico de Esclerosis Múltiple fue de 165.5 meses (Rango Intercuartil: 50.5 meses) (Gráfico 3). Se encontró una diferencia entre el SNA y el diagnóstico de EM de 2 – 79 meses con una mediana 28.5 meses

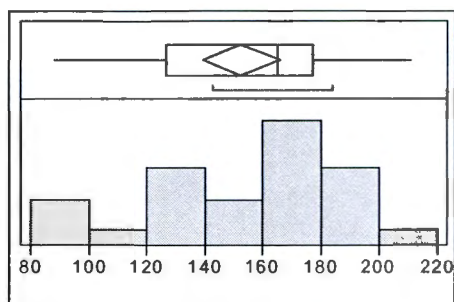
Gráfico 2 DISTRIBUCION DE SNA POR EDAD DE PACIENTES CON EM ATENDIDOS EN EL INP, 1992-2007



100.0%	maximum	194.00
99.5%		194.00
97.5%		194.00
90.0%		185.00
75.0%	quartile	162.00
50.0%	median	137.00
25.0%	quartile	96.00
10.0%		81.20
2.5%		80.00
0.5%		80.00
0.0%	minimum	80.00

Mean	133.73333
Std Dev	36.481828
Std Err Mean	9.4195676
upper 95% Mean	153.9363
lower 95% Mean	113.53037
N	15

Gráfico 3 DISTRIBUCION POR EDAD AL DIAGNOSTICO DE PACIENTES CON EM ATENDIDOS EN EL INP, 1992-2007



100.0%	maximum	211.00
99.5%		211.00
97.5%		211.00
90.0%		188.80
75.0%	quartile	177.25
50.0%	median	165.50
25.0%	quartile	126.75
10.0%		96.40
2.5%		88.00
0.5%		88.00
0.0%	minimum	88.00

Mean	152.57692
Std Dev	32.891547
Std Err Mean	6.450563
upper 95% Mean	165.86211
lower 95% Mean	139.29174
N	26

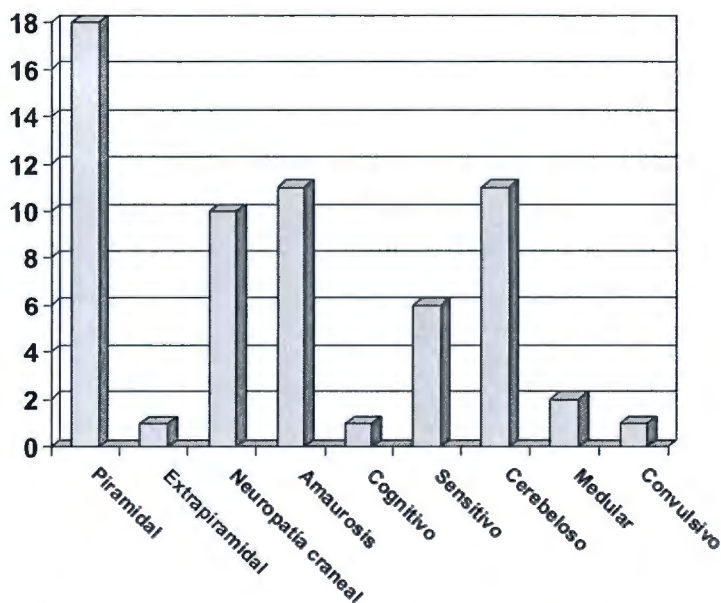
Respecto a la sintomatología, 21 de 26 pacientes (81%) presentaron forma polisintomática, de los cuales 12 de 21 (57%) presentaron tres o más manifestaciones clínicas. Se diagnosticaron 10 pacientes en edad escolar, todos con cuadro polisintomático,; en el grupo de adolescentes 11 de 16 pacientes presentaron de forma polisintomática (Tabla 1).

Tabla 1 PRESENTACION CLINICA DE EM POR GRUPOS DE EDAD EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL INP, 1992-2007

Síntomas	UNO	DOS	TRES	CUATRO
Escolar (6-<12)	0	5	4	1
Adolescente (≥12 -18 años)	5	4	6	1

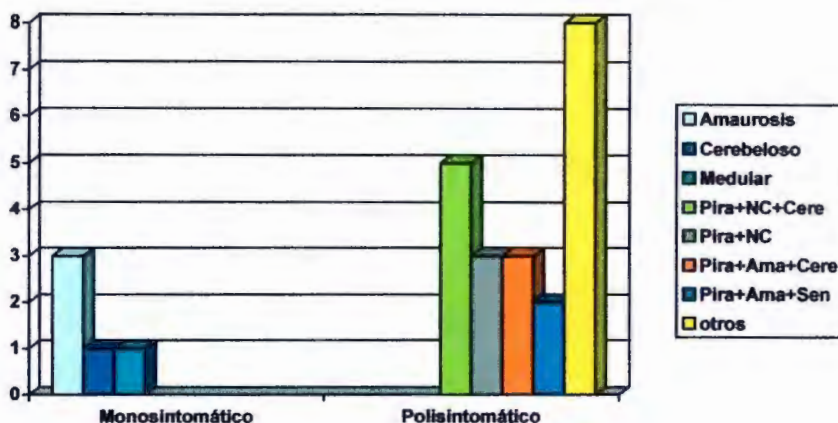
Las manifestaciones piramidales se encontraron en 18 pacientes, amaurosis y datos cerebelosos en 11 pacientes cada uno. (Gráfico 4).

Gráfico 4. MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS AL DIAGNOSTICO DE PACIENTES CON EM ATENDIDOS EN EL INP, 1992-2007



De los pacientes con forma monosintomática, tres de cinco presentaron amaurosis. De los pacientes con forma polisintomática, cinco de veintiuno tuvieron manifestaciones piramidales, cerebelosas y neuropatía craneal (Gráfico 5).

Gráfico 5 MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS SEGÚN PRESENTACION CLINICA DE PACIENTES CON EM ATENDIDOS EN EL INP, 1992-2007



El estudio de IRM cerebral y/o medular se realizó en todos los pacientes, 23 de los cuales presentaron lesiones en dos o más sitios, predominando la localización periventricular (17/26) y yuxtacortical (15/26) (Tabla 2).

Tabla 2. LOCALIZACION DE LESIONES EN IRM DE PACIENTES CON EM ATENDIDOS EN EL INP, 1992-2007

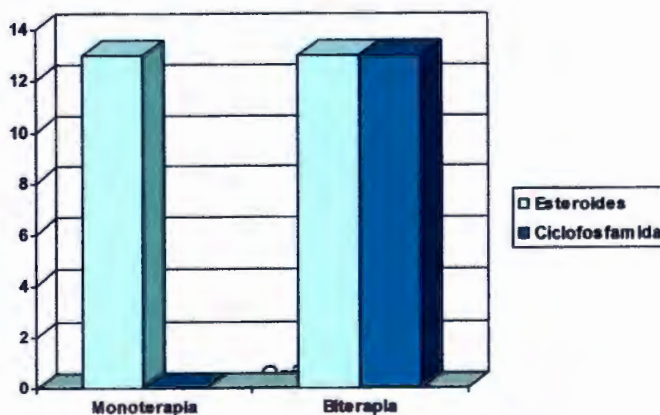
Localización	Pacientes n= 26
Cortical	1
Periventricular	17
Yuxtacortical	15
Tálamo/Ganglios Basales	4
N. óptico	4
Tallo	13
Cerebelo	11
Medular	5
Número de sitios afectados	
Uno	3
Dos o más	23

Se realizaron PEV y PESS a 25 pacientes, identificando alteraciones en 24. Se analizó el LCR en 25 pacientes, identificando pleocitosis en nueve, con un

rango de 0 – 40 células, una mediana de 5 células y rango intercuartil de 11. Se determinó hiperproteinorraquia en 6 pacientes, el rango de proteínas en LCR en ésta cohorte fue de 16-86 mg/dl, mediana de 25 mg/dl y rango intercuartil de 21 mg/dl. Se realizó determinación de bandas oligoclonales en LCR de 22 pacientes, siendo positivas ocho, determinación de anticuerpos contra Proteína Básica de Mielina, siendo positivos 3/13, medición del Índice de síntesis de IgG intratecal en 20 pacientes, observando elevación en siete. El panel inmunológico sérico fue anormal en un paciente de 21.

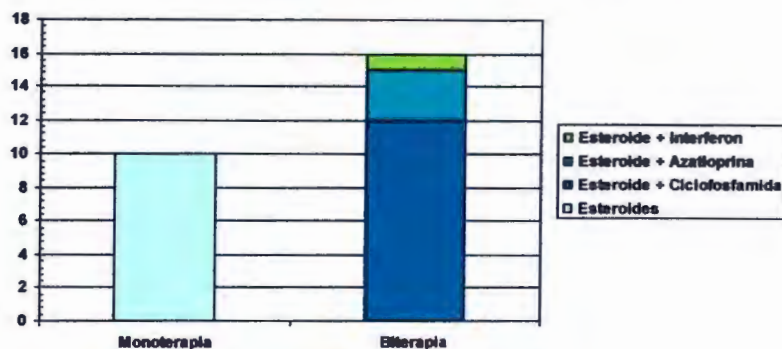
En relación al tratamiento aplicado durante el brote al diagnóstico, se administró biterapia en la mitad de los pacientes. En todos se utilizó metilprednisolona a dosis de 30 mg/Kg/día (1 gr sdosis máxima) y en trece ciclofosfamida a dosis de 400 mg/m²sc en forma concomitante (Gráfico 6).

Gráfico 6. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO AL DIAGNOSTICO PACIENTES CON EM ATENDIDOS EN EL INP, 1992-2007



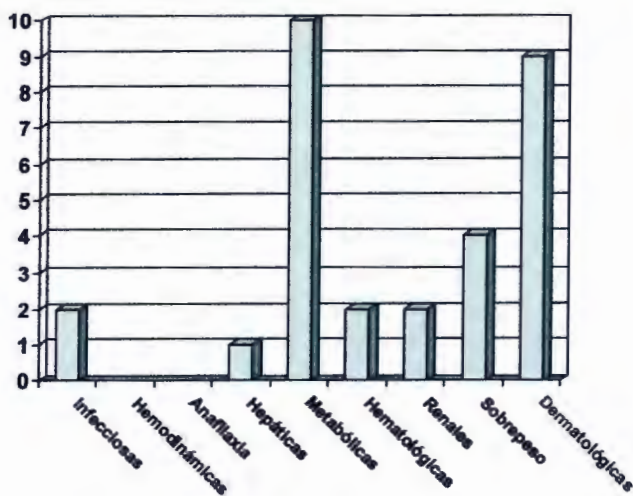
En el tratamiento de mantenimiento todos los pacientes recibieron esteroides (prednisona), 16 de ellos recibieron biterapia asociado en su mayoría a ciclofosfamida (Gráfico 7).

Gráfico 7 TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE MANTENIMIENTO EN PACIENTES CON EM ATENDIDOS EN EL INP, 1992-2007



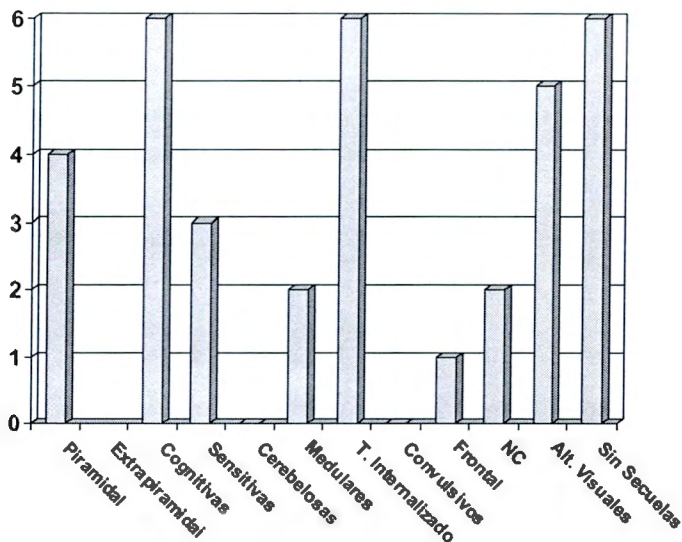
Durante el tratamiento agudo o de mantenimiento, 19 pacientes presentaron algún tipo de complicación, de los cuales ocho presentaron dos o más complicaciones. Las principales complicaciones fueron metabólicas, desarrollando hiperglicemia 10 pacientes (Gráfico 8).

Gráfico 8. COMPLICACIONES ASOCIADAS A TRATAMIENTO FARMACOLOGICO EN PACIENTES CON EM ATENDIDOS EN EL INP, 1992-2007



La instalación de secuelas se identificó en 18/26 pacientes, predominando las alteraciones cognitivas (6/18), los trastornos internalizados (6/18) y el déficit visual (5/18).(Gráfico 9).

Gráfico 9. SECUELAS POSTERIOR AL DIAGNOSTICO DE PACIENTES CON EM ATENDIDOS EN EL INP, 1992-2007



Nueve de 26 pacientes han presentado alguna recaída, seis de ellos tuvieron dos o más episodios, con un rango de 1- 7 eventos. (Gráfico. 10). El tiempo de seguimiento de los pacientes sin recaídas ha sido de 14 – 1226 días con una media de 425.2 ± 366.3 días. (14.2 ± 12.2 meses). El tiempo de seguimiento a los pacientes con recaídas fue de 167 -1977 días con una media de 910.4 ± 533.3 días (30.3 ± 17.8 meses). Hecho el diagnóstico de EM, se encontró una media de 6.8 ± 3.3 meses para el tiempo de la primera recaída, y se encontró una media de 6.3 ± 4 meses entre cada recaída. (Gráfico 11 y 12). De los pacientes que no han presentado recaídas, tienen una media de 1.2 ± 1.0 años libre de síntomas y 3.4 años es el tiempo mayor libre de síntomas.

Gráfico 10 PRESENTACION DE RECAIDAS EN PACIENTES CON EM ATENDIDOS EN EL INP, 1992-2007

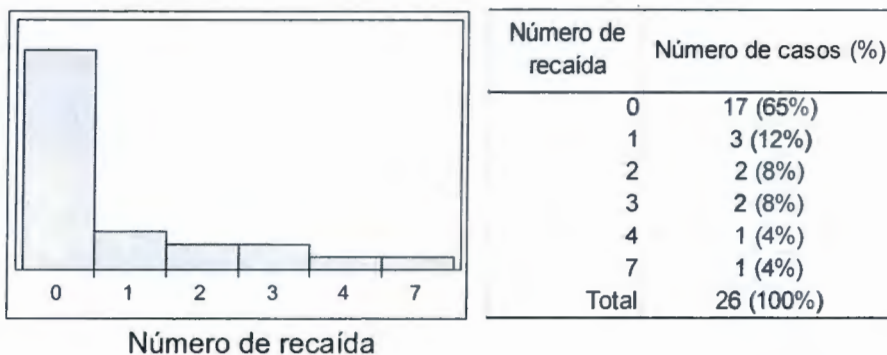


Gráfico 11. LATENCIA ENTRE EL DIAGNOSTICO Y PRIMERA RECAÍDA EN PACIENTES CON EM ATENDIDOS EN EL INP, 1992-2007

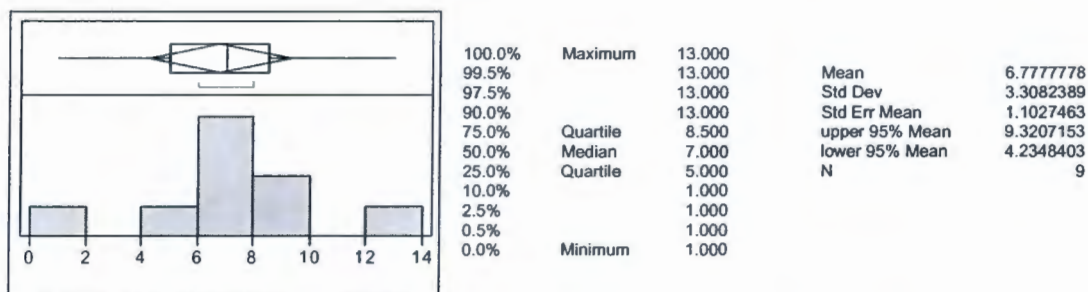
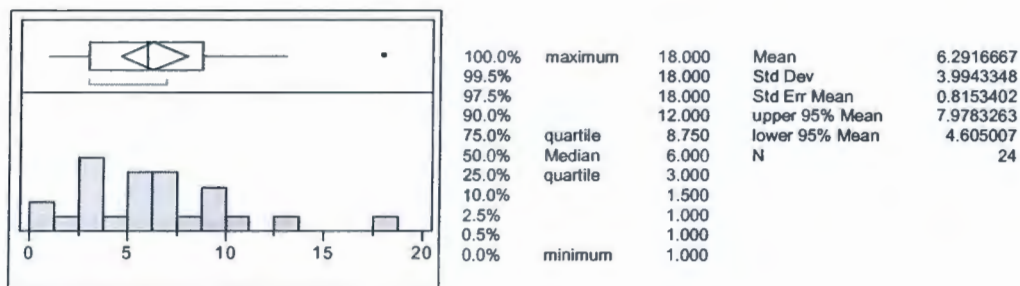
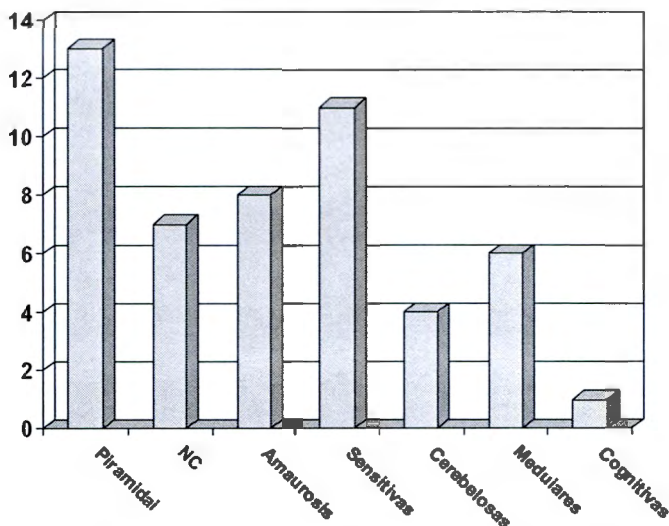


Gráfico 12. LATENCIA EN LA PRESENTACION DE RECAÍDAS EN PACIENTES CON EM ATENDIDOS EN EL INP, 1992-2007



Las manifestaciones clínicas de las recaídas fueron variadas, presentando forma polisintomática en dieciocho de los episodios (75%). La principal sintomatología fue la piramidal en 13 recaídas (54%), seguido de alteraciones sensitivas en 11 (46%) y amaurosis 8 (33%) (Gráfico 13).

Gráfico 13. MANIFESTACIONES CLINICAS EN RECAIDAS DE PACIENTES CON EM ATENDIDOS EN EL INP, 1992-2007



En cinco de 24 recaídas se asoció a poco apego al tratamiento, en tres pacientes se presentó concomitante a procesos infecciosos, 11 pacientes no hubo factor desencadenante y en 5 pacientes, no se consignan los datos.

Se administró tratamiento sólo en 18/24 recaídas, biterapia en 13/18 (72%), monoterapia en 5/ 18 (2 %), no recibiendo tratamiento 6 pacientes. Se utilizó metilprednisolona en todos los pacientes en monoterapia, y en biterapia se utilizó metilprednisolona más ciclofosfamida en 11 pacientes y metilprednisolona más azatioprina en dos pacientes (Gráfico 14). En el tratamiento de mantenimiento post-recaída, se uso biterapia en 17 de 18 recaídas (94%),

utilizando esteroides en todos los pacientes, asociado a ciclofosfamida en 14 pacientes (78%) (Gráfico 15).

Gráfico 14. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO EN BROTES DE PACIENTES CON EM ATENDIDOS EN EL INP, 1992-2007

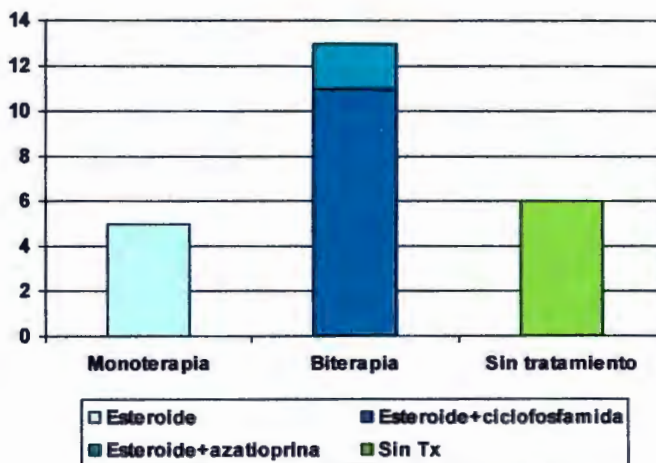
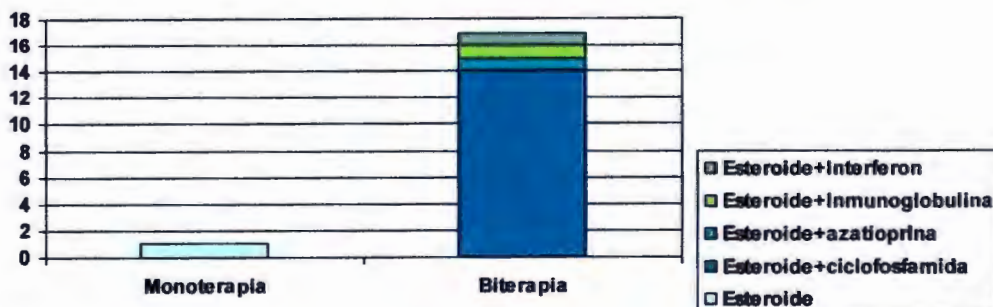


Gráfico 15. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE MANTENIMIENTO POSTERIOR A RECAIDA EN PACIENTES CON EM ATENDIDOS EN EL INP, 1992-2007



Las complicaciones que se presentaron durante el tratamiento de las recaídas fueron principalmente metabólicas, renales, infecciosas y sobrepeso (Gráfico 16). De 24 recaídas, nueve se encontraron libre de secuelas (37.5%), mientras que en 7 eventos se reportaron secuelas piramidales y en 6 trastornos internalizados (Gráfico 17).

Gráfico 16. COMPLICACIONES ASOCIADAS A TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DURANTE RECAIDA EN PACIENTES CON EM ATENDIDOS EN EL INP, 1992-2007

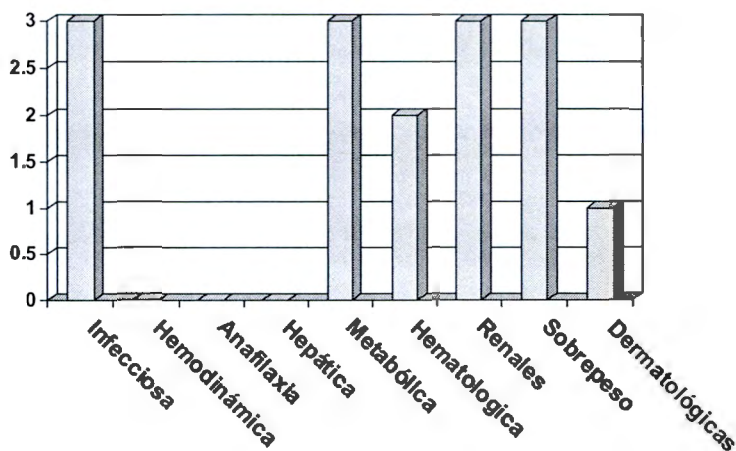
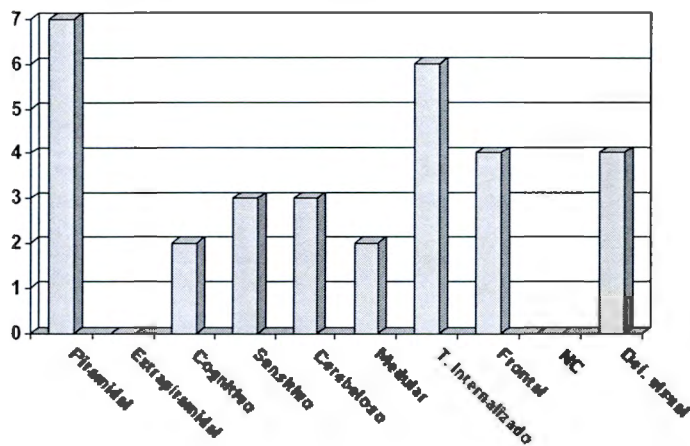


Gráfico 17. SECUELAS POSTERIOR A RECAIDA DE PACIENTES CON EM ATENDIDOS EN EL INP, 1992-2007



No se encontró ningún tipo de asociación entre las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio.

Se encontró asociación entre las manifestaciones clínicas del síndrome medular y los hallazgos en imagen IRM medular, con significancia estadística.

Se buscó el Riesgo relativo y Razón de Momios para número de recaídas y edad, género y tiempo de latencia, sin encontrar alguna relación.

DISCUSIÓN

El inicio de la EM se describe clásicamente en el adulto joven, de mayor frecuencia en el sexo femenino. En series pediátricas se observa mayor afección en el sexo femenino también. La relación femenino: masculino en nuestro estudio fue 2.7:1, similar a la reportada por series pediátricas y similar a la del adulto. La mayoría de nuestros pacientes corresponden a zonas urbanas y zonas centrales, debido a la ubicación del INP.

La edad media del diagnóstico de EM es 12.7 ± 2.7 años y el intervalo entre SNA y EM es de 2-79 meses; el 58 % de nuestra serie presentó SNA. La edad de inicio es similar a lo reportado, llamando la atención el tiempo de latencia entre SNA y EM, pudiendo llegar a ser tan prolongado como 79 meses.

Una de las diferencias de EM entre el adulto y los niños es su forma de presentación, usualmente en pediatría se presenta en forma polisintomática. En nuestra serie encontramos que la presentación de EM en edad pediátrica es polisintomática en el 81 % y monosintomática durante la adolescencia, similar ésta última a la forma del adulto. Los datos piramidales son los que predominan, seguidos de datos cerebelosos y amaurosis similar a lo reportado en series latinoamericanas.

Las características principales de los hallazgos en IRM se refieren como lesiones múltiples y de pequeño diámetro, usualmente periventriculares. Nuestra serie identificó lesiones múltiples en 88% de las imágenes realizadas, siendo las zonas periventriculares las áreas más afectadas. La EM se refiere como una enfermedad de sustancia blanca principalmente, identificando afección de sustancia gris en el 20% de las imágenes de nuestros pacientes, porcentaje mayor a lo descrito en series internacionales.

El conteo de lesiones supra e infratentoriales no fue posible realizarlo en todos los estudios, ya que en algunos sólo se tenía el reporte, sin poder recuperar las imágenes, debido a que en los primeros años del período de estudio contemplado, las resonancias magnéticas se efectuaban fuera de nuestra institución.

Con respecto al tratamiento, a la mitad de los pacientes se les prescribió monoterapia al diagnóstico y 62 % utiliza biterapia durante el seguimiento. No se encontró relación entre las recaídas y el tratamiento administrado, tomando como media 6 meses el tiempo de la primera recaída. No se encontró significancia estadística entre la primera recaída y el esquema de tratamiento. Cabe señalar la limitante del número de pacientes, así como las dificultades en la recolección de datos en estudios retrospectivos.

El 73 % de los pacientes presentó algún tipo de complicación, en su mayoría asociadas al uso de corticoesteroides: Hiperglicemia, alteraciones dermatológicas. Un 69 % de los pacientes presentaron algún tipo de secuela, predominando los trastornos internalizados y cognitivos, debiendo de establecer estrategias para su detección oportuna y rehabilitación.

Una de las limitantes al momento de las valoraciones pediátricas de los pacientes con EM son las escalas de discapacidad, estructuradas para

pacientes adultos, por lo que su utilidad deberá analizarse en el seguimiento de éstos pacientes.

La presencia de recaídas no se asoció con la edad, sexo, ni tiempo de latencia en nuestra serie, considerando importante realizar nuevo análisis, prolongando el tiempo de vigilancia y el número de pacientes.

El 36 % de los pacientes presentaron recaída, y el tiempo entre el diagnóstico y la primera recaída fue 6.8 ± 3.3 meses, el tiempo entre cada recaída posterior fue 6.3 ± 4 meses. El tiempo libre de síntomas mayor fue de 3.4 años y una media de 1.2 ± 1.0 años libre de síntomas, debiendo de reconsiderar el beneficio del esquema terapéutico actualmente utilizado, ante la posibilidad de utilizar otras opciones terapéuticas.

Existen varias limitantes en el presente estudio: el tamaño de la muestra, la variabilidad biológica de la enfermedad, la dirección del estudio (retrospectivo), sin embargo a través de éste logramos conocer las características y comportamiento de nuestros pacientes, a partir de lo cual deberán de reestructurarse las guías diagnósticas, terapéuticas, así como la sistematización en el seguimiento de éstos pacientes.

CONCLUSIONES

La frecuencia y presentación por sexo de Esclerosis Múltiple en nuestra población, es similar a lo reportado en otros países, predominando en el sexo femenino.

La presentación clínica en EM puede ser polisintomática o monosintomática, siendo más frecuente en nuestra población la presentación polisintomática, similar a otras series, predominando los signos piramidales, cerebelosos y amaurosis, sin embargo en nuestra población la frecuencia relativa de la amaurosis fue del 31%, mayor a lo observado en otras series. La presentación monosintomática se manifestó predominantemente por amaurosis, diferente a lo referido en otras poblaciones.

Las manifestaciones clínicas sindromáticas en recaídas no presentaron diferencias en comparación a otras poblaciones de EM en niños.

Es importante considerar en población pediátrica la presentación de SNA, diagnosticado en el 58% de nuestra población; hay posibilidad de que se encuentre subdiagnosticado en años previos a la utilización de los nuevos criterios diagnósticos, siendo más frecuente en la etapa escolar. El tiempo entre el diagnóstico de EM y la presencia de SNA en nuestra población es de 2 a 79 meses, con una mediana 28.5m, dato que puede estar sesgado ya que los primeros pacientes eran evaluados con criterios de Posser, en donde se requería contar con el segundo evento clínico para establecer el dx de EM, actualmente con los nuevos criterios, es posible establecer dx desde el primer evento.

Se demostró la asociación entre las manifestaciones del síndrome medular y lesiones desmielinizantes medulares, no demostrando asociación entre las manifestaciones clínicas a otro nivel y su neuroimagen.

Es indispensable la realización oportuna de los estudios de neuroimagen y neurofisiología, al diagnóstico y en recaídas, para determinar severidad del evento, así como el establecer un programa de seguimiento homogéneo en estudios de seguimiento, para detectar etapas presintomáticas y administrar tratamientos en forma temprana, ante la posibilidad de modificar la historia natural de la enfermedad, debiendo realizar un nuevo análisis al modificar éstas variables.

Los estudios inmunológicos en LCR y suero no demostraron asociación con las manifestaciones clínicas durante el diagnóstico de EM, tampoco fue posible valorar algún indicador bioquímico durante las recaídas, sin olvidar la poca factibilidad en la toma y procesamiento de las muestras.

Los esteroides son los fármacos principalmente utilizados durante los episodios de brote y en la fase de mantenimiento, debiendo ser más cautelosos en la farmacovigilancia de los efectos secundarios. En el tratamiento de mantenimiento, la asociación de esteroide con ciclofosfamida, fue la más utilizada, debiendo considerar a futuro el empleo de otros esquemas terapéuticos.

La EM es una enfermedad de baja presentación en la edad pediátrica, sin embargo de curso más catastrófico que lo observado en población adulta, es importante el establecer diagnósticos oportunos y ofrecer mejores alternativas terapéuticas, para evitar secuelas a mediano plazo.

BIBLIOGRAFIA

1. Rivera Olmos V, Ávila M Esclerosis múltiple en Latinoamérica ¿son los criterios de mcdonald realmente aplicables? *Rev mexi neuroci* 2007; 8(1): 49-56
2. Porras Betancourt M, Nuñez Orozco L, Placencia Alvarez N, Quiñones Aguilar S Esclerosis múltiple *Rev Mex neuroci* 2007; 8(1): 57-56
3. Tenembau Silvia Encefalomiелitis diseminada aguda y esclerosis múltiple en pediatría *Neurol Colom* 2006; 22: 163-179
4. Kurzke John An epidemiology view of etiology of multiple sclerosis *Arch Neurocien Mex* 2006; 11(2): 90-99
5. Ruiz García D, Solar Salaverri L Esclerosis múltiple: revisión bibliográfica *Rev Cubana Med Gen Integr* 2006; 22 (6)
6. Ann Marrie R Environmental risk factors in multiple sclerosis etiology *Lancet Neurol* 2004; 3: 709–18
7. Gutiérrez Álvarez A Esclerosis múltiple: evidencias y controversias *Rev Cien Salud Bogotá* 2006; 4 (1): 52-58
8. Fox E Immunopathology of multiple sclerosis *Neurology* 2004; 63(6): S3–S7
9. Infectious causes of multiple sclerosis *Lancet Neurol* 2006; 5: 887–94
10. Lyncet Mejorado D, Barragán Pérez E Esclerosis múltiple en pediatría *Bol Med Hosp. Inf Mex* 2006; 63: 40-46

11. Mikaeloff Y, Suissa S, Valle L, Lubetzki M, Confavreux C, Tardieu M, and the kidmus study group First episode of acute CNS inflammatory demyelination in Childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability J Pediatr 2004; 144: 246-252
12. Murray TJ Diagnosis and treatment of multiple sclerosis BMJ 2006; 332: 525-527
13. J Zajicek Diagnosis and disease modifying treatments in multiple sclerosis Postgrad. Med. J. 2005; 81: 556-561
14. Krupp L, Banwell B, Tenenbaum S Consensus definitions proposed for Pediatric multiple sclerosis and Related disorders Neurology 2007; 68(2): S7–S12
15. Cecil D, Hahn R, Manohar M, Shroff S, Susan I, Blaser et al. MRI criteria for multiple sclerosis evaluation in a pediatric cohort Neurology 2004; 62: 806–808
16. Calabresi P Diagnosis and management of multiple sclerosis American family Physician 2004; 70(10)
17. Bakshi R, Minagar A, Jaisani Z, Wolinsky J Imaging of multiple sclerosis: role in neurotherapeutics The American Society for Experimental NeuroTherapeutics 2005; 2: 277–303
18. Simon J Update on multiple sclerosis Radiol Clin N Am 2006; 44: 79–100
19. Frohman E, Goodin D, Calabresi P, Corboy J, Coyle P, Filippi M et al. The utility of MRI in suspected ms report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the american academy of neurology Neurology 2003; 61: 602-611

20. Charil A, Yousry T, Marco M MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation" *Lancet Neurol* 2006; 5: 841–52
21. Scott T, Kassab S, Singh S Acute partial transverse myelitis with normal cerebral magnetic resonance imaging: transition rate to clinically definite multiple sclerosis *Multiple Sclerosis* 2005; 11: 373–377
22. Whiting S, Harbord R, Main C, Deeks J, Filippini G, Egger M Accuracy of magnetic resonance imaging for the diagnosis of multiple sclerosis: systematic review *BMJ* 2006; 332: 875–884
23. Sajja B, Datta S, He R, Mehta R, Rakesh K, Gupta R et al. Unified approach for multiple sclerosis lesion segmentation on brain MRI *Ann Biomed Eng.* 2006; 34(1): 142–151.
24. Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson B, Vallee L, Ponsot G, Confavreux C et al. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood brain 2004; 127: 1942–1947
25. Vancouver Consortium of MS Centers' magnetic resonance imaging guidelines *The International MS Journal* 2003; 10: 131–133
26. Narayana P Magnetic resonance spectroscopy in the monitoring of multiple sclerosis *J Neuroimaging.* 2005; 15(4): 46S–57S.
27. Falip M, Tintoré M, Jardí R, Duran I, Link H, Montalbán X Utilidad clínica de las bandas oligoclonales *Rev neurol* 2001; 32 (12): 1120–1124
28. Pohl D, rostasy K, treiber-held S, brockmann K, gärtner J, hanefeld H Pediatric multiple sclerosis: detection of clinically silent lesions by multimodal evoked potentials *J Pediatr* 2006; 149:125–7

29. Joshua A, Hirsch, Robert E, Lenkinski, Grossman R MRI Spectroscopy in the evaluation of enhancing lesions in the brain in multiple sclerosis AJNR Am J Neuroradiol 1996; 17: 1829–1836
30. Roxburgh R, Seaman S, Masterman T, Hensiek A, Sawcer S, Vukusic S, Achiti I et al Multiple sclerosis severity score using disability and disease duration to rate disease severity Neurology 2005; 64: 1144–1151
31. Crayton H, Heyman R, Rossman H A multimodal approach to managing the symptoms of multiple sclerosis Neurology 2004; 63(5): S12–S18
32. Syed A. Rizvi, Mark A. Agius Current approved options for treating patients with multiple sclerosis Neurology 2004; 63(6): S8–S14
33. Stuart W, Vermersch P Concomitant therapy for multiple sclerosis Neurology 2004; 63(5): S28–S34
34. Rivera-Olmos V, Arcega R, Gabbai A, Haussen S, Luetic G, Tenenbaum S 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 (7): 399-407
35. Haas J, Maas-Enriquez M, Hartung H Intravenous immunoglobulins in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis _ results of a retrospective multicenter observational study over five years Multiple Sclerosis 2005; 11: 562-567
36. Cuevas C, Velasquez M, Nuñez L, Skromn E, Arcega R, Barroso N et al. Consenso mexicano para la esclerosis múltiple. Guía diagnostica y terapéutica Rev mex neuroci 2007; 8(2): 155-162

ANEXO 1. Definiciones Operacionales

Brote:	Aparición o el empeoramiento de los signos o síndromes neurológicos, que persistan por lo menos por 24 hrs., en ausencia de fiebre.
EBV:	Virus de Epstein Barr
EM:	Esclerosis Múltiple
EMDA:	Encefalomiелitis diseminada aguda
EMPP:	Esclerosis Múltiple Primariamente Progresiva se caracteriza por progresión de la enfermedad desde el inicio de los síntomas, con mesetas ocasionales y leves periodos de mejoría con empeoramiento continuo y gradual.
EMPR:	Esclerosis Múltiple Progresiva recurrente se define como progresión desde el inicio de la enfermedad con desarrollo de exacerbaciones, con recuperación parcial o sin recuperación, que continúa progresando en los periodos intercríticos
EMRR:	Esclerosis Múltiple recurrente remitente se caracteriza por cuadros bien definidos de brotes con remisión parcial o completa, permaneciendo sin progresión de los síntomas en los periodos intercríticos
EMSP:	Esclerosis Múltiple Secundariamente Progresiva se caracteriza por presentar una forma Remitente Recurrente inicial, seguida de una progresión con o sin brotes ocasionales, mínima remisión y mesetas.
IRM:	Imagen de Resonancia Magnética
LCR:	Líquido cefaloraquídeo.
PEA:	Potenciales evocados auditivos
PEAV:	Potenciales evocados auditivos y visuales
PESS:	Potenciales somatosensoriales
PEV:	Potenciales evocados visuales

ANEXO 2. Hoja de recolección de datos

EVOLUCION DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLE EN EDAD PEDIATRICA, EVALUADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA, SECRETARIA DE SALUD, DURANTE EL PERIODO 1992-2007

Expediente

Iniciales

Fecha nacimiento (dd/mm/aa)_____

1. Edad al diagnóstico (meses) _____

2. Procedencia (estado) _____

3. Género ()

0. Masculino

1. Femenino

4. Antecedente familiar de EM ()

0 No

1 Sí

5. Vacunación previa PA (1mes) ()

0 No

1 Sí

6. Antecedente infección previa ()

0. No

1. GEPI

2. IVU

3. IVAS

4. Exantemáticas

DIAGNÓSTICO

Sx Neurológico 0= No 1= Sí

7. Piramidal ()

8. Extrapiramidal ()

9. NC ()

10. Cognitivo ()

11. Sensitivo ()

12. Cerebeloso ()

13. Medular ()

14. Convulsivo ()

- Hallazgos en IRM 0= No 1= Sí
- 15. T1 Lesiones hipointensas ()
 - 16. T2 Lesiones hiperintensas ()
 - 17. Lesiones que refuerzan Gadolíneo ()
 - 18. Lesiones FLAIR ()
 - 19. Lesiones no activas (Nº) ()
 - 20 Lesiones activas (Nº) ()

- Localización 0= No 1= Sí
- 21. Lesiones sustancia gris ()
 - 22. Lesiones periventriculares ()
 - 23. Lesiones yuxtacorticales ()
 - 24. Cuerpo calloso ()
 - 25. N. óptico ()
 - 26. Tallo ()
 - 27. Cerebelo ()
- (Nº)
- 28. Lesiones cerebrales supratentoriales ()
 - 29. Lesiones cerebrales infratentoriales ()
 - 30. Médula ()

31. Alteración PEV ()

- 0. No
- 1. Sí

32. Alteración PESS ()

- 0. No
- 1. Sí

LCR

33. Células Nº/campo _____

34. Proteínas mg/dl _____

35. Abs vs Proteína Básica de Mielina () _____

- 0. No se realizo
- 1. Positivo
- 2. Negativo

36. Bandas Oligoclonales ()

- 0. No se realizo
- 1. Positivo
- 2. Negativo

37. Índice IgG ()

- 0. No se realizo
- 1. Positivo
- 2. Negativo

38. Panel inmunológico ()
0. No se realizo
1. Normal
2. Anormal _____

39. Tiempo (Meses) entre presentación del síndrome neurológico aislado y el diagnóstico de EM _____

40. Tiempo (meses) entre el inicio de síntomas del PA y el diagnóstico de EM _____

Tratamiento durante el brote 0= No 1= Sí
41. Esteroides ()
Dosis _____
42. Inmunoglobulina () dosis _____
43. Plasmaferesis ()
44. Ciclofosfamida () dosis _____
45. Otro _____ ()

Tratamiento mantenimiento 0= No 1= Sí
46. Esteroides () dosis _____
47. Inmunoglobulina () dosis _____
48. Azatioprina () dosis _____
49. Ciclofosfamida () dosis _____
50. Interferon () dosis _____
51. Otro _____ ()

Complicaciones tratamiento 0= No 1= Sí
52. Infecciosas ()
53. Hemodinámicas ()
54. Anafilaxia ()
55. Hepáticas ()
56. Metabólicas ()
57. Hematológicas ()
58. Renales ()
59. Sobrepeso ()
60. Dermatológicas ()

Secuelas 0= No 1= Sí
61. Piramidal ()
62. Extrapiramidales ()
63. NC ()

64. Cognitivas	()
65. Sensitivas	()
66. Cerebelosas	()
67. Medulares	()
68. T. internalizado	()
69. Epilepsia	()
70. Frontales	()
71. Recaída	()
0. No	
1. Sí	

71. Total de Recaídas (Nº)

EVOLUCION DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLE EN EDAD
PEDIATRICA, EVALUADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA,
SECRETARIA DE SALUD, DURANTE EL PERIODO 1992-2007

RECAIDA N°

Expediente
Iniciales

1. Factor Asociado
 - 0 Sin factor
 - 1 No apego a tratamiento
 - 2 Infección
 - 3 Vacunación

Sx Neurológico	0= No	1= Sí
2. Piramidal		()
3. Extrapiramidal		()
4. NC		()
5. Cognitivo		()
6. Sensitivo		()
7. Cerebeloso		()
8. Medular		()
9. Convulsivo		()
10. Frontal		()

Hallazgos en IRM	0= No	1= Sí
11. T1 Lesiones hipointensas		()
12. T2 Lesiones hiperintensas		()
13. Lesiones que refuerzan Gadolineo		()
14. Lesiones FLAIR		()
15. Lesiones no activas (N°)		()
16. Lesiones activas (N°)		()

Localización	0= No	1= Sí
17. Lesiones sustancia gris		()
18. Lesiones periventriculares		()
19. Lesiones yuxtacorticales		()
20. Cuerpo calloso		()
21. N. óptico		()
22. Tallo		()
23. Cerebelo		()

- 24. Lesiones cerebrales supratentoriales (N°) ()
- 25. Lesiones cerebrales infratentoriales ()
- 26. Médula ()

27. Alteración PEV ()
 0. No
 1. Sí

28. Alteración PESS ()
 0. No
 1. Sí

LCR

29. Células N°/campo _____

30. Proteínas mg/dl _____

31. Abs vs Proteína Básica de Mielina () _____
 0. No se realizo
 1. Positivo
 2. Negativo

32. Bandas Oligoclonales ()
 0. No se realizo
 1. Positivo
 2. Negativo

33. Indice IgG ()
 0. No se realizo
 1. Positivo
 2. Negativo

34. Panel inmunológico ()
 0. No se realizo
 1. Normal
 2. Anormal _____

35. Edad SNA _____

36. Edad Dx EM _____

37. Tiempo (Meses) entre presentación del síndrome neurológico aislado y el diagnóstico de EM _____

38. Tiempo (meses) entre el inicio de síntomas del PA y el diagnóstico de EM _____

Tratamiento durante el brote 0= No 1= Sí

- 39. Esteroides () dosis _____
- 40. Inmunoglobulina () dosis _____
- 41. Plasmaferesis ()
- 42. Ciclofosfamida () dosis _____
- 43. Otro _____ ()

Tratamiento mantenimiento

0= No 1= Sí

- 44. Esteroides () dosis _____
- 45. Inmunoglobulina () dosis _____
- 46. Azatioprina () dosis _____
- 47. Ciclofosfamida () dosis _____
- 48. Interferon () dosis _____
- 49. Otro _____ ()

Complicaciones tratamiento

0= No 1= Sí

- 50. Infecciosas ()
- 51. Hemodinámicas ()
- 52. Anafilaxia ()
- 53. Hepáticas ()
- 54. Metabólicas ()
- 55. Hematológicas ()
- 56. Renales ()
- 57. Sobrepeso ()
- 58. Dermatológicas ()

Secuelas

0= No 1= Sí

- 59. Piramidal ()
- 60. Extrapiramidales ()
- 61. Cognitivas ()
- 62. Sensitivas ()
- 63. Cerebelosas ()
- 64. Medulares ()
- 65. T. internalizado ()
- 66. Epilepsia ()
- 67. Frontales ()