

Esclerosis múltiple en pacientes pediátricos: fisiopatología, diagnóstico y manejo

Pediatric multiple sclerosis: pathophysiology, diagnosis, and management

Juan David Farfán Albarracín*

Oscar Mauricio Espitia Segura, MD**

Resumen

Objetivo: Realizar una revisión acerca de la esclerosis múltiple en pacientes pediátricos, haciendo énfasis en los factores fisiopatológicos, los métodos diagnósticos, los principales diagnósticos diferenciales, el tratamiento y el pronóstico, para, de esta forma, lograr suministrar conocimientos claves y actualizados sobre esta patología.

Métodos: La búsqueda de artículos se realizó en las bases de datos PubMed y Scopus, introduciendo las palabras clave "multiple sclerosis", "children", "pediatric multiple sclerosis", "pathophysiology", "diagnosis", "diagnostic criteria" y "treatment". Los artículos seleccionados debían tener fecha de publicación posterior al año 2000, ser revisiones de tema o ensayos clínicos y estar publicados en los idiomas inglés o español. **Resultados y Conclusiones:** La esclerosis múltiple es una enfermedad con una tasa de incidencia de 2 a 4 por 100.000 habitantes en Colombia, de la cual la población pediátrica representa entre 2,7 a 5.0% de los casos. Las causas que se han atribuido a la enfermedad son múltiples, incluyendo factores ambientales como infecciones virales o bacterianas, exposición a humo de cigarrillo o deficiencia de vitamina D, entre otras, factores genéticos y factores inmunológicos. Su diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos e imagenológicos, previa exclusión de enfermedades más comunes. Su tratamiento se divide en tres ejes: el tratamiento de eventos agudos, el tratamiento modificador de la enfermedad y el tratamiento sintomático. Para el primero los medicamentos de primera elección son los corticoides, para el segundo son los medicamentos inmunomoduladores como acetato de glatiramer, y para el tercero se debe realizar un enfoque multidisciplinario. Su pronóstico a largo plazo es variable y depende en alguna medida de la respuesta al tratamiento. [Farfán JD, Espitia OM. *Esclerosis múltiple en pacientes pediátricos: fisiopatología, diagnóstico y manejo. MedUNAB 2011; 14:167-179*].

Palabras clave: Esclerosis múltiple, Enfermedades autoinmunes desmielinizantes, SNC, Pediatría, Diagnóstico.

Summary

Objective: Review about Multiple Sclerosis in pediatric patients, emphasizing in pathophysiological factors, diagnostic methods, main differential diagnosis, treatment, and prognosis, thus providing current knowledge about this pathology. **Methods:** Search of articles was made in PubMed and Scopus databases with key words "multiple sclerosis", "children", "pediatric multiple sclerosis", "pathophysiology", "diagnosis", "diagnostic criteria", and "treatment". Selected articles must have a publication date after 2000, reviews or clinical trials, and have been published in English or Spanish languages. **Results and Conclusions:** Multiple sclerosis is a disease with an incidence of 2 to 4 per 100,000 inhabitants in Colombia, and pediatric population represents 2.7 to 5% of the cases. Multiple causes had been related to the disease, including environmental factors, such as viral or bacterial infections, tobacco smoke exposure or Vitamin D deficiency, among others; genetic and immunologic causes are exposed too. Diagnosis is based in clinical and imaging features, excluding previously other more common diseases. Management is divided in three axes: treatment of acute event, disease-modifying therapies and symptomatic therapy. The treatment of acute events is usually with corticoid therapy, for disease-modifying therapy the first election are immunomodulatory drugs, such as Glatiramer Acetate and for symptomatic therapy is necessary a multidisciplinary approach. Long-term prognosis is variable and depends of treatment response. [Farfán JD, Espitia OM. *Pediatric multiple sclerosis: pathophysiology, diagnosis, and management. MedUNAB 2011; 14:167-179*].

Key words: Multiple sclerosis, Demyelinating autoimmune diseases, CNS, Pediatrics, Diagnosis.

* Estudiante, Programa de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

** Estudiante, Especialización en Neuropediatría, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dr Espitia, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Artículo recibido: 25 de septiembre de 2011; aceptado: diciembre 14 de 2011.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es la más común de las enfermedades desmielinizantes de etiología inflamatoria, que constituyen un amplio espectro de patologías con diversos cuadros clínicos, pronósticos y características imagenológicas. Se caracteriza por destruir de forma selectiva la mielina en el sistema nervioso central, sin afectar el sistema nervioso periférico; la triada de inflamación, desmielinización y gliosis es la regla. Esta enfermedad es considerada clásicamente una patología de adultos jóvenes, pero ha venido cobrando importancia en la población pediátrica durante los últimos años, debido a su carácter incapacitante a largo plazo, y en ocasiones a corto plazo, principalmente en las áreas motora y cognitiva, así como su difícil manejo si se presenta en edades tempranas, razón por la cual es necesario un rápido diagnóstico y un adecuado tratamiento.¹⁻⁵

Es una enfermedad con una prevalencia de 2 a 4 por cada 100.000 habitantes en Colombia, lo que lo convierte en un país con baja prevalencia (menor a 5 por 100.000 habitantes),^{4, 5} comparado con países como Reino Unido e Irlanda que reportan prevalencias de 36 por 100.000 habitantes o Estados Unidos y Canadá con 43 por 100.000 habitantes;⁶ se sabe que la población pediátrica representa entre un 2,7 a 5,0% de todos los casos⁷ y alrededor del 10% de los pacientes adultos con esta enfermedad tuvieron su primera manifestación durante la infancia.³

La incidencia en países situados en latitudes altas como Estados Unidos, Canadá y algunos países europeos ha sido calculada en 3,6 por 100.000 habitantes-año; tiende a disminuir con la latitud,⁷ por lo cual en Colombia debería ser más baja. Sin embargo, en la actualidad no contamos con estudios que respalden esta hipótesis, aunque los datos de prevalencia parecen confirmarla.⁸ En cuanto a la relación niña: niño, se ha encontrado que esta aumenta con la edad, siendo 0,8:1 antes de los 6 años, 1,6:1 de 6 a 10 años y de 2,1:1 después de los 10 años.⁸

Sobre los aspectos fisiopatológicos de la EM se ha discutido ampliamente en los últimos años, llevando a la conclusión de que se trata de una patología multifactorial, en la que intervienen variables inmunológicas, genéticas y medio-ambientales, siendo las primeras las de mayor importancia y los blancos terapéuticos actuales.^{9,10} La forma de presentación predominante en la población pediátrica es la EM con recaídas y remisiones. Las recaídas se caracterizan por cuadros clínicos variables dentro de los cuales se pueden encontrar la neuritis óptica, la mielitis transversa y síntomas de disfunción neurológica polifocal, mientras que las remisiones son periodos libres de progresión, con o sin secuelas de las recaídas anteriores. El tratamiento de esta patología en la población pediátrica ha sido tema de amplia discusión por la escasez de Nivel de Evidencia I con Grado de Recomendación A y la relativa dificultad de extrapolar los resultados obtenidos en adultos.^{2,3,11}

El propósito de revisar EM en pediatría es alertar al médico respecto a esta patología, que aunque no es tan frecuente, es potencialmente catastrófica y poco conocida aún por el neuropediatra, al igual que por el médico general, quién será el encargado de la primera evaluación del paciente. Se hace énfasis en los factores fisiopatológicos, los métodos diagnósticos, los principales diagnósticos diferenciales, el tratamiento y el pronóstico.

Fisiopatología

Dentro de la fisiopatología de la enfermedad se han considerado múltiples teorías, entre ellas la genética y la inmunológica, sin dejar de lado la influencia de los factores ambientales. Estos últimos son de gran importancia, dado que se ha observado una incidencia diferente de la enfermedad en las distintas áreas geográficas, y en algunos estudios poblacionales se ha relacionado la migración entre éstas con el aumento o disminución de riesgo; es decir, si tenemos un determinado riesgo en una población situada en una región y algunos de los sujetos de ésta migran a otra asociada con mayor riesgo, adquieren el mismo o incluso más riesgo que los habitantes de la última, esto dado por la exposición a variables a las cuales su organismo no está acostumbrado en su sitio de origen, como agentes infecciosos, factores nutricionales y climáticos, entre otros.^{12,13} Todo lo anterior sobre la base de la posible susceptibilidad genética y, muy probablemente, inmunológica.

Dos de los factores ambientales más debatidos son la exposición a humo de cigarrillo y la deficiencia de vitamina D.^{8,14} Sobre el primero, se ha encontrado que los niños expuestos a humo de cigarrillo pueden llegar a tener un riesgo hasta dos veces mayor de desarrollar EM, especialmente notorio si el tiempo de exposición ha sido mayor o igual a 10 años. En cuanto a la deficiencia de vitamina D, se ha observado que la mayoría de los niños con EM tiene valores de 25-hidroxivitamina D3 por debajo de lo normal, y en adultos de raza blanca el incremento de 20 ng/mL de este metabolito disminuye un 41% el riesgo de padecer la enfermedad.^{8,14} Al parecer, la razón de este papel determinante de la Vitamina D, se debe a que actúa a nivel intranuclear como promotor de una región adyacente al gen HLA-DRB1*1501, asociado a EM en pacientes caucásicos.¹⁵

Al observar en el mapa de incidencia de EM que las áreas de mayor latitud al norte o al sur tienen mayor presencia de la enfermedad, se ha propuesto, con base en este hallazgo, que debido a la menor incidencia de rayos UVB con el aumento de la latitud, será también menor la bioconversión en el primer paso de síntesis de la vitamina D activa,¹⁵ sugiriéndolo como un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

Las infecciones virales pueden tener un papel determinante en la patogénesis de la EM. Cerca de un cuarto de los

diagnósticos iniciales y recaídas están precedidas de infecciones estacionales en los países desarrollados.^{12,16} Uno de los posibles candidatos, y tal vez el principal, es el virus Epstein-Barr (EBV), para el cual los pacientes con EM presentan una seropositividad del 100%, comparado con 90% en la población general, y en niños se ha visto asociado a un riesgo 3 veces mayor de presentar EM.⁸ Otro virus probablemente implicado es el virus del sarampión, que se ha visto relacionado con mayor riesgo de EM en niños con adquisición más tardía de la infección cuando se compara contra controles.^{12,16}

Por otro lado, algunas infecciones bacterianas también han sido asociadas a la EM, especialmente la infección por *Chlamydia pneumoniae*, microorganismo cuyo DNA se ha aislado en el LCR de hasta el 30% de los pacientes con esta patología.¹⁶ Otros factores que parecen influir son:^{8,12}

- Las vacunas, especialmente la vacuna de la Hepatitis B.
- El mes de nacimiento en países de latitudes altas, en los que se presenta mayor incidencia en los niños nacidos en el mes de mayo y menor en niños nacidos en noviembre, lo cual está probablemente relacionado con los cambios estacionales y los picos de infecciones virales.
- El orden de nacimiento en familias con más de 10 hijos, en los cuales se presenta mayor riesgo para los nacidos más tarde.

La teoría inmunológica se ha considerado y estudiado como el mecanismo fisiopatológico fundamental de la EM. Esta propone que por alguna razón, aún no muy bien establecida, antígenos del sistema nervioso central (SNC), como la proteína básica de mielina, la glicoproteína de mielina del oligodendrocito o la proteína proteolipídica, o virales -que actúan como antígenos cruzados-, entran en contacto con células del sistema inmune, inicialmente las células presentadoras de antígeno, las cuales llevan a una activación del sistema inmune adaptativo. De este modo, se inicia la respuesta de los linfocitos T y B, que lleva a infiltración, para lo cual es esencial la activación de proteasas, como la metaloproteínasa de matriz (MMP), con el consecuente daño del tejido en grado variable, y el posterior proceso de reparación, en el que también interviene el sistema inmune -especialmente los linfocitos B-. Del equilibrio entre estos dos sistemas dependerá el grado de daño al SNC. Esto último explica por qué los inhibidores del factor de necrosis tumoral -una sustancia clásicamente proinflamatoria- no solo no controlan la enfermedad, sino que pueden deteriorar el estado del paciente, debido a que esta citoquina actúa como modulador del proceso de remielinización; esto dado por los dos receptores sobre los que puede actuar, TNFR1 o TNFR2, proinflamatorio y remielinizante respectivamente. Así mismo, los mecanismos de acción de los principales medicamentos usados en esta patología -interferón y acetato de glatiramer, van de acuerdo con esta teoría, actuando como inmunomoduladores y favoreciendo los procesos reparadores.^{9,10}

Los principales cambios patológicos de la EM en estadios tempranos incluyen la activación de la microglia y apoptosis de oligodendrocitos, sin mayor infiltración por linfocitos,^{10,17} lo que ha llevado a algunos autores a no descartar la posibilidad de un daño previo en el SNC de causa no establecida, dando lugar a la exposición de antígenos de este tejido y desencadenando toda la respuesta inflamatoria ya descrita.⁹ Además, debido al daño de los oligodendrocitos, que no solo cumplen la función de aumentar la velocidad y calidad de la transmisión axonal, sino que también contribuyen a la nutrición y controlan la síntesis de canales de sodio de los axones, se presenta daño secundario y disfunción de estos.¹⁰

Finalmente, los factores genéticos relevantes en la EM, han sido ampliamente discutidos y estudiados, especialmente en gemelos monocigóticos y dicigóticos, encontrando una mayor concordancia en los primeros (39%) que en los segundos (4%), sugiriendo una base genética de la enfermedad.¹² Dentro de los genes específicos asociados a la patología, se han descrito principalmente 3: (1) El MS1, asociado a subtipos específicos de HLA-DR2 y HLA-DR1; (2) El MS2, asociado al locus 19q13 que codifica para la apolipoproteína E (ApoE); y (3) el MS3, asociado a los loci 17q21-23, detectado en estudios poblacionales en Reino Unido y estudios familiares.¹³

Presentación clínica

La EM es una patología heterogénea en sus manifestaciones, por lo cual es de difícil diagnóstico, más aún en niños, quienes representan, como en la mayoría de patologías, un reto. La edad de inicio de los síntomas neurológicos varía entre 8 a 16 años, con un pico alrededor de los 9 a 13 años, en general sin antecedentes personales o familiares de relevancia, aunque un estudio realizado por Ozakbas y colaboradores encontró antecedentes familiares en un 13.2% de los pacientes.^{2,3,11,18,19}

La mayoría de estos pacientes presenta una enfermedad con múltiples remisiones y recaídas (0,38 a 1,2 por año), siendo rara la presentación como EM primaria progresiva. Los cuadros clínicos más frecuentes son neuritis óptica, mielitis transversa y disfunción neurológica monofocal o polifocal inespecífica -que puede incluir disfunción motora, sensitiva o autonómica, síntomas de tallo cerebral y síntomas cerebelosos-, grupo de manifestaciones que podemos agrupar en el llamado síndrome clínico aislado (SCA), definido como un primer episodio clínico agudo de síntomas correspondientes al SNC, de presumible causa desmielinizante inflamatoria y en el cual no se encuentran antecedentes de eventos desmielinizantes.^{3,20,22}

Alrededor del 7% de los casos se presentan como un cuadro polisintomático, con múltiples focos de déficit neurológico, encefalopatía y ataxia, haciendo difícil el diagnóstico diferencial con enfermedades como la encefalomiélitis aguda diseminada (ADEM), especialmente en los pacientes

más jóvenes -aunque algunos autores consideran esta última como parte de la evolución natural de la enfermedad o, incluso, como una de las variantes de la EM-.^{3,8,18,22}

Neuritis óptica. La neuritis óptica se define como una inflamación desmielinizante del nervio óptico. Se manifiesta como reducción de la agudeza visual, dolor con los movimientos oculares y percepción del color reducida, acompañada o no por síntomas neurológicos correspondientes a otras áreas cerebrales.³

Se presenta como síntoma inicial en 14 a 35% de los niños. Puede pasar inadvertida si es leve o unilateral, ya que el niño compensa este déficit. Los potenciales evocados son útiles en la evaluación, presentando hasta un 95% anormalidad.³ El pronóstico es muy bueno, con recuperación total de la agudeza visual en la mayoría de los casos.¹¹

Mielitis transversa. Es un proceso inflamatorio de la médula espinal, que resulta en déficit motor, sensitivo y autonómico, con un nivel sensitivo evidente al examen físico.³ Se presenta hasta en el 21% de los niños con SCA y en el 10% de los niños como síntoma inicial de EM. Puede tener una evolución de 4 horas a 21 días, y tiene un mal pronóstico funcional, llevando en el 30-40% de los casos a discapacidad permanente, en el 80% a incontinencia residual y hasta en el 5% a la muerte.^{3,11}

Diagnósticos diferenciales

Debemos tener en cuenta en primer lugar que la EM en niños no suele tener déficit neurológico previo al inicio de la enfermedad, así que la presencia de este debe alertarnos sobre otras patologías.³ El diagnóstico de EM en adultos y en niños requiere la exclusión de algunas patologías que también cursan con déficit neurológico y pueden presentarse como SCA". Dentro de estas patologías podemos considerar las siguientes: (1) hiperagudas, dentro de las que tenemos los accidentes cerebrovasculares, los tóxicos, las infecciones y el trauma; (2) agudas o subagudas, como infecciones, vasculopatías o enfermedades reumatológicas y neoplasias; y (3) insidiosas progresivas, como desórdenes metabólicos, deficiencias nutricionales y vasculitis.¹¹

Ya hemos mencionado previamente que la presentación de la EM como primaria progresiva es muy rara en niños, por lo cual en presencia de un déficit neurológico progresivo sin periodos de mejoría debemos pensar en primer lugar en leucodistrofias (metacromática, adrenoleucodistrofia, enfermedad de Alexander, enfermedad de Krabbe y ataxia infantil con hipomielinización central), enfermedades mitocondriales o enfermedades metabólicas. Estas se deben sospechar especialmente en la presencia de neuropatía periférica y lesiones del SNC asociadas, así como ante asociaciones de signos y síntomas que afectan múltiples órganos aparentemente no relacionados como, por ejemplo, diabetes, hipoglicemia, sordera, oftalmoplejía, cardio-

miopatía, deterioro de funciones motoras y cognitivas, encefalopatía, retinitis pigmentaria, fatigabilidad muscular o tubulopatía renal.^{3,23}

Encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM). Es una patología inflamatoria del SNC, que afecta predominantemente la sustancia blanca del cerebro y la médula espinal, generalmente precedida de un episodio infeccioso, que presenta un cuadro monofásico en la mayoría de los casos, y de resolución gradual.^{24, 25} Se presenta predominantemente en la población pediátrica entre 5 y 8 años y parece haber mayor incidencia en niños que en niñas, con una relación de 1.8: 1, contrario a la EM en la que a estas edades la relación tiende a igualarse.¹⁸

Su diagnóstico está basado en los hallazgos clínicos y radiológicos, ya que no se cuenta con biomarcadores específicos, y se hace en el contexto de una vacunación (rabia, viruela, sarampión) o infección viral previas.^{18, 24} Se ha encontrado que hasta el 20% de los niños con ADEM tienen anticuerpos anti-MOG (glicoproteína de la mielina del oligodendrocito) positivos, sin que posteriormente desarrollen EM pediátrica.⁸

El cuadro clínico característico consiste en una encefalopatía de rápida instalación, que pueden ser horas o días -con un promedio de 4.5 días-, acompañada de múltiples focos de déficit neurológico y precedida por un pródromo de fiebre, malestar general, cefalea, mialgias, náuseas y vómito, pocos días antes del inicio de los signos meníngeos y el compromiso del estado de conciencia. El cuadro, por lo general, inicia 2 días a 4 semanas después de un reto inmunológico (infección o vacunación) en el 70 - 77% de los casos.^{18,24}

Los síntomas neurológicos dependen de la localización de las lesiones en SNC, e incluyen síntomas piramidales unilaterales o bilaterales, hemiplejía aguda, ataxia, compromiso de pares craneanos, pérdida de agudeza visual (neuritis óptica), crisis epilépticas (motoras focales prolongadas), compromiso de médula espinal, compromiso del lenguaje, compromiso de esfínteres y hemiparestesias. La falla respiratoria por compromiso del tallo cerebral se presenta hasta en un 11 a 16% de los pacientes.^{18,24,25}

En la resonancia magnética nuclear (RMN) las lesiones se ven más frecuentemente en imagen ponderada en T2 y FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*), como áreas de borde poco definidos hiperintensas, menores de 1 a 2 cm. Son típicamente grandes, múltiples y asimétricas, y comprometen la sustancia blanca subcortical y central, y la unión córticosubcortical de ambos hemisferios, el cerebelo y el tallo cerebral.^{24,25} En casos raros se puede presentar una única lesión mayor de 1 a 2 cm, comprometiendo predominantemente sustancia blanca. Adicionalmente, en médula espinal se pueden ver lesiones transmedulares de intensidad variable.²¹

Los criterios propuestos para el diagnóstico de ADEM por el IPMSSG (*International Pediatric Multiple Sclerosis Study*

Group) son: (1) Primer episodio clínico desmielinizante de causa presumiblemente inflamatoria, de inicio agudo o subagudo, que afecta áreas multifocales del SNC. El cuadro debe incluir encefalopatía (definida como la alteración del comportamiento -confusión o irritabilidad- o alteración del estado de conciencia -coma o letargia-);^{8,21} (2) Después del evento, el paciente debe presentar mejoría clínica o imagenológica, o ambas. Puede presentar síntomas residuales; (3) No se encuentran antecedentes de eventos desmielinizantes; (4) No se encuentran otras patologías que expliquen la enfermedad; (5) Los síntomas que se presenten durante los primeros 3 meses después del evento son considerados como parte de este; (6) Imágenes que sugieran la patología.²¹

En cuanto al curso clínico, el paciente suele recuperarse sin secuelas, o muy leves, sin volver a presentarse un nuevo episodio, caso en el cual se denomina ADEM monofásico. Existen otras dos formas de ADEM, recurrente y multifásico, para los cuales el IPMSSG también definió criterios, los cuales se presentan a continuación:²¹

- *Recurrente*: (1) Nuevo episodio de los síntomas, sin compromiso de otras áreas de SNC por clínica o imagenología, 3 o más meses después del inicio del *evento* inicial; (2) El paciente no se encuentra con esteroides, y ha pasado al menos un mes desde que terminó el tratamiento; (3) La RMN no muestra nuevas lesiones, pero las existentes pueden ser más grandes; (4) No existe mejor explicación.
- *Multifásico*: (1) Un episodio de ADEM seguido de un nuevo episodio, que también cumple con los criterios establecidos, pero compromete nuevas áreas del SNC por clínica o imagenología; (2) El episodio inicia al menos 3 meses después del inicio del primer episodio o 1 mes después de terminado el tratamiento; (3) Debe tener una presentación polisintomática e incluir encefalopatía, con síntomas neurológicos que difieren del primer episodio, excepto por la presencia de alteración del estado de conciencia; (4) La RMN debe

mostrar las nuevas áreas de lesión y el proceso de resolución de las lesiones del anterior episodio.

Vasculitis primaria de pequeños vasos del SNC. Es una de las entidades más difíciles de diferenciar de las patologías desmielinizantes por su cuadro clínico similar. Típicamente se presenta con fiebre, cefalea, crisis epilépticas, ataxia, cambios de comportamiento, déficit neurológico focal y ocasionalmente Neuritis Óptica o Mielitis Transversa. Para su diagnóstico es necesaria una Biopsia de SNC, incluyendo leptomeninges, corteza cerebral y sustancia blanca. La persistencia de la cefalea y el malestar general, junto con la recurrencia de los síntomas neurológicos, aún en terapia con corticoides, debe alertar al médico sobre la posible presencia de la patología.^{3,11}

Linfocitosis Hemofagocítica (LHH). Es una enfermedad multisistémica, que cursa con hepatoesplenomegalia, adenopatías múltiples, fiebre y signos de coagulación intravascular, aunque puede presentarse con déficit neurológico aislado, ataxia o crisis epilépticas, simulando EM/ADEM, acompañado de cefalea y fatiga.^{3,11} Para el diagnóstico se deben cumplir los criterios descritos por el Protocolo para LHH en 2004, que incluyen: (1) Diagnóstico molecular consistente con LHH; y (2) Cinco o más de los criterios clínicos (fiebre, esplenomegalia, citopenias que afecten más de dos líneas, hipertrigliceridemia o hipofibrinogemia, hemofagocitos en LCR o médula ósea sin evidencia de malignidad, actividad NK disminuida o ausente, incremento de la ferritina sérica y marcador CD25 soluble por debajo de lo normal para la edad).²⁶

Criterios y métodos diagnósticos

Los criterios para el diagnóstico de EM han variado significativamente con el tiempo. Los últimos y más reconocidos a nivel mundial son los criterios McDonald de 2001, y su revisión por Polman y colaboradores de 2005 (tablas 1 a 3),

Tabla 1. Criterios McDonald para el diagnóstico de EM – Revisión 2005 por Polman y colaboradores

Presentación clínica	Datos adicionales para el diagnóstico
Dos o más ataques; evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	Ninguno
Dos o más ataques; evidencia clínica objetiva de una lesión	Diseminación en espacio demostrada por RMN o dos o más lesiones en RMN consistente con EM más LCR positivo para EM o esperar nuevo ataque clínico comprometiéndolo sitio diferente.
Un ataque; evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	Diseminación en tiempo demostrada por RMN o esperar nuevo ataque clínico comprometiéndolo sitio diferente.
Un ataque; evidencia clínica objetiva de una lesión (SCA)	Diseminación en espacio demostrada por RMN o dos o más lesiones en RMN consistente con EM más LCR positivo para EM más diseminación en tiempo demostrada por RMN o esperar nuevo ataque clínico comprometiéndolo sitio diferente.
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM	Un año de progresión (determinado retrospectiva o prospectivamente) y dos de los siguientes: (a) RMN positiva: 9 lesiones en T2 o 4 o más lesiones en T2 más Potenciales evocados anormales. (b) RMN de médula espinal positiva: Dos Lesiones Focales en T2 (c) LCR positivo

Tabla 2. Criterios de diseminación en espacio – McDonald revisión 2005

1. Al menos una lesión que realce con gadolinio o 9 lesiones que no realcen en T2
2. Al menos una lesión infratentorial
3. Al menos un lesión yuxtacortical
4. Al menos 3 lesiones periventriculares

Tabla 3. Criterios de diseminación en tiempo – McDonald revisión 2005

1. Una lesión que realce con gadolinio al menos 3 meses después del ataque inicial, que no corresponda al mismo sitio
2. Una nueva lesión que aparece en T2 al menos 30 días después del inicio del ataque inicial

los cuales resultan adecuados para el diagnóstico de la patología por encima de los 10 años de edad e integra criterios clínicos, imagenológicos y de laboratorio. La validez de los criterios para niños menores de 10 años ha sido cuestionada en la revisión de Polman y colaboradores de 2010 y un estudio previo mostró que muchos de los pacientes pediátricos no cumplen los criterios radiológicos de diseminación en espacio planteados.^{17,27}

La última revisión de los criterios McDonald, llevada a cabo por Polman y colaboradores en 2010, simplifica y optimiza los criterios imagenológicos, conservando su sensibilidad y especificidad. Uno de sus principales objetivos fue extender y ajustar estos criterios a otras poblaciones, entre ellas la pediátrica, la latinoamericana y la asiática.²⁸ Los resultados de esta revisión son presentados en la tabla 4.

Tabla 4. Criterios McDonald para el diagnóstico de EM – Revisión 2010 por Polman y colaboradores

Presentación clínica	Datos adicionales para el diagnóstico
Dos o más ataques; evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones o evidencia clínica objetiva de una lesión con evidencia histórica razonable de un ataque previo	Ninguno
Dos o más ataques; evidencia clínica objetiva de una lesión.	Diseminación en espacio demostrada por RMN (Una o más lesiones en T2 en al menos 2 de las 4 regiones típicas para EM en el SNC - periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal -) o Segundo ataque clínico comprometiendo sitio diferente.
Un ataque; evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	Diseminación en Tiempo en RMN demostrada por: (a) Presencia de lesiones asintomáticas que realzan y lesiones asintomáticas que no realzan con gadolinio simultáneamente; o (b) Lesiones que realzan con gadolinio durante el seguimiento, independientemente del tiempo desde la RMN de referencia, o segundo ataque clínico comprometiendo sitio diferente.
Un ataque; evidencia clínica objetiva de una lesión (SCA)	Diseminación en espacio y tiempo demostrada por: DIS: → diseminación en espacio demostrada por RMN (Una o más lesiones en T2 en al menos 2 de las 4 regiones típicas para EM en el SNC - periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal -) o segundo ataque clínico comprometiendo sitio diferente. DIT: → Presencia de lesiones asintomáticas que realzan y lesiones asintomáticas que no realzan con gadolinio simultáneamente; o lesiones que realzan con gadolinio durante el seguimiento, independientemente del tiempo desde la RMN de referencia; o segundo ataque clínico comprometiendo sitio diferente.
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM	Un año de progresión (determinado retrospectiva o prospectivamente) y dos de los siguientes: (a) Evidencia de DIS en cerebro: una o más lesiones en T2 en al menos 2 de las 3 regiones típicas para EM en cerebro (periventricular, yuxtacortical o infratentorial) (b) evidencia de DIS en médula espinal: dos Lesiones focales en T2 (c) LCR positivo: evidencia de bandas oligoclonales o índice IgG elevado.

DIS: Diseminación en espacio; DIT: diseminación en tiempo

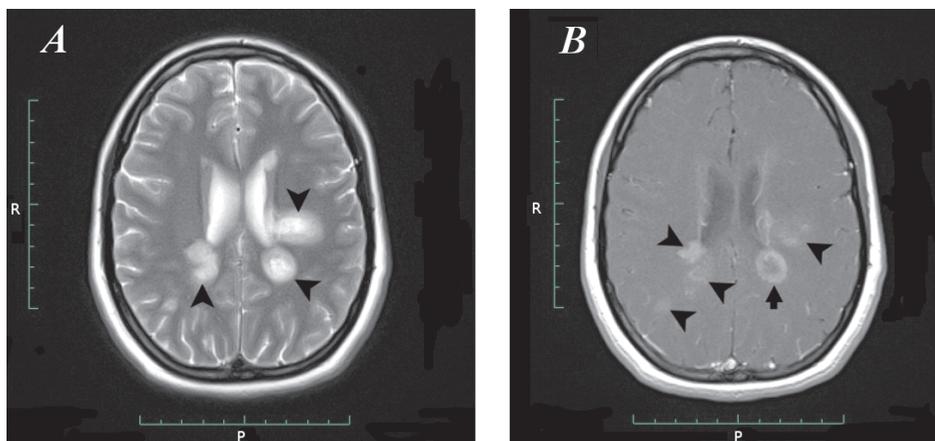


Figura 1. Imágenes de resonancia magnética nuclear en una paciente con esclerosis múltiple. RMN Cerebral de paciente femenina de 20 años de edad con diagnóstico de EM: (A) Imagen ponderada en T2 que muestra múltiples lesiones hiperintensas periventriculares (puntas de flecha); (B) Imagen ponderada en T1 post-gadolinio que muestra múltiples lesiones (puntas de flecha), una de las cuales tiene patrón de realce en anillo (flecha).

En cuanto al diagnóstico en los pacientes pediátricos, el documento de Polman sugiere que los criterios son adecuados para aproximadamente el 80-85% de los niños que presentan la patología, pero el 15-20% restante no tienen una presentación típica, es decir, se presentan como ataques tipo ADEM, lo que dificulta el diagnóstico. En estos últimos pacientes, la recomendación es no aplicar los criterios descritos en la revisión de Polman y colaboradores de 2010, ya que resultan inadecuados, y confirmar el diagnóstico con la presentación de 2 o más ataques no-ADEM, o 1 ataque no-ADEM más la aparición de una lesión clínica silente durante el seguimiento imagenológico.²⁸

El protocolo recomendado para las imágenes cerebrales con RMN, tomadas con resonadores de 1.5 a 3 T, durante el diagnóstico de un Síndrome Clínico Aislado es: (1) Exploración con imágenes ponderadas T1 para posicionamiento óptimo y constante; (2) Tomar imagen sagital FLAIR, óptimo para lesiones tempranas en cuerpo calloso; (3) Tomar imagen axial ponderada en T2; (4) Tomar imagen axial FLAIR, sensible para lesiones en sustancia blanca, especialmente yuxtacorticales; (5) Tomar imagen axial ponderada en T1 con gadolinio (iniciar 5 minutos después de iniciada la inyección).²⁹

Las imágenes de RMN muestran lesiones en T2 y FLAIR localizadas en la sustancia blanca periventricular, subcortical, en el cuerpo calloso y yuxtacorticales. El realce con gadolinio, con frecuencia en un patrón de anillo incompleto, es una característica típica de la patología y nos habla sobre lesiones agudas. Ocasionalmente, en la población pediátrica, se presentan como lesiones tumorales en la sustancia blanca (figura 1).^{2,17}

Existen también otras técnicas de RMN que son más específicas para lesiones neuroaxonales y de sustancia blanca, la espectroscopia por RM, la imagen de transferencia de magnetización y la imagen de difusión tensora. Todas las

anteriores muestran las lesiones de forma más temprana y están ayudando a reevaluar la relación entre tiempo, inflamación y lesiones en EM.

En la primera de estas técnicas podemos ver disminución de los niveles de *N-acetilaspártato* (NAA) en las lesiones y la sustancia gris vecina a ellas e incremento de acetilcolina, consistentes con disfunción y daño de la mielina.

En las técnicas restantes, se ha encontrado aumento de la difusibilidad a nivel de la médula espinal cervical en tejido aparentemente normal con las técnicas tradicionales, aunque no se han encontrado cambios en sustancia blanca cerebral.³⁰

El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) puede mostrar pleocitosis menor o igual a 25 células/mL, proteinorraquia entre 100-720 mg/L, bandas oligoclonales (positivas hasta en el 92% de los niños) y un índice IgG aumentado.^{3,28} Los dos últimos son considerados como criterios de laboratorio válidos para el diagnóstico en la revisión de Polman y colaboradores,²⁸ y al parecer se presentan más frecuentemente en niños menores de 11 años.⁸

Por último, los potenciales evocados visuales, somatosensoriales o de tallo pueden servir para la documentación de una lesión en sustancia blanca, incluso en ausencia de clínica claramente establecida, y son especialmente útiles en niños pequeños en los que no sea posible realizar una RMN.³

Manejo

El manejo de la EM en pacientes pediátricos ha sido ampliamente discutido, debido a la falta de Evidencia Nivel I y Grado de Recomendación A para esta población. Sin embar-

Tabla 5. Tratamiento del evento agudo

Medicamento	Vía	Dosis	Duración
Metilprednisolona	Intravenoso	20 a 30 mg/kg-día (peso <30 kg) 1 g/día (peso ≥ 30 kg)	3 a 5 días y seguir VO
Prednisona	Oral	1 mg/kg-día	2 a 4 semanas
Inmunoglobulina IV	Intravenoso	1 g/kg-día	2 días
Plasmaféresis		5 a 8 en 10 días	

go, los estudios publicados sugieren que el Interferón y el Acetato de Glatiramer son seguros y efectivos para esta población como Terapias Modificadoras de la Enfermedad (TME) y el tratamiento de los ataques, o eventos agudos, se ha extrapolado de la población adulta con buenos resultados.^{3,31-33}

Tratamiento de eventos agudos. El tratamiento de los eventos agudos en EM se basa en la severidad de la clínica del paciente, de manera que los que se presentan de forma leve pueden remitir espontáneamente sin ninguna clase de intervención, fuera de una estricta observación. En los casos en los que esto no ocurre o el déficit es severo, se pueden usar varias estrategias terapéuticas, dentro de las que se encuentran los corticoides, las inmunoglobulinas intravenosas y la plasmaféresis (tabla 5).

Corticoides. En los casos en los que el déficit es severo o persistente se recomienda el uso de corticoides a altas dosis para disminuir el tiempo del ataque y acelerar la recuperación. El corticoide de elección es la metilprednisolona a dosis de 20-30 mg/kg/día en pacientes con peso menor o igual a 30 kg, y de 1 g/día en pacientes con peso mayor a 30 kg, con duración de 3-5 días. Se recomienda continuar la terapia de forma oral con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día por 2-4 semanas, especialmente si los síntomas persisten.^{3,31,33,34} Se deben tener en cuenta los efectos adversos de este tipo de medicamentos que incluyen erupción cutánea, dificultades para conciliar el sueño, irritabilidad y disminución de apetito. Es recomendable seguir estrictamente las cifras de tensión arterial, glucosuria y potasio sérico, así como administrar protección gástrica.^{3,31,33,34}

Inmunoglobulinas. Los niños en los que los corticoides están contraindicados, en los que la terapia inicial con estos falla o en los cuales hay recaídas frecuentes llevando a una exagerada exposición a corticoides, se considera como opción de tratamiento las Inmunoglobulinas Intravenosas (IVIg). Aunque no hay evidencia claramente establecida, se han reportado series de casos que sugieren que son de gran utilidad en los casos mencionados.³ La dosis utilizada en pacientes pediátricos es de 1 g/kg/día por 2 días.^{33,34,31}

Plasmaféresis. En los casos en los que el ataque, o evento agudo, pone en peligro la vida del paciente, como encefalopatías profundas, depresión respiratoria y tetraplejía, se ha encontrado Nivel de Evidencia I para el uso de plasmaféresis, con mejorías de hasta el 42% de los pacientes. Esta técnica consiste en la extracción de las moléculas grandes del plasma de manera extracorpórea, incluyendo mediadores inflamatorios, autoanticuerpos, complejos inmunes y citoquinas, entre otros. La revisión de Venkateswaran de 2010 recomienda el uso de 5 a 8 plasmaféresis en 10 días.^{3,11,31,33,34} Los principales efectos adversos son anemia moderada a severa, hipotensión sintomática, hipocalcemia, trombocitopenia asociada a heparina, aumento del riesgo de infección y trombosis venosa, los cuales pueden ser minimizados con una buena técnica y un buen equipo para llevar a cabo y monitorizar el procedimiento.^{31,33,34}

Terapias modificadoras de la enfermedad. Actualmente se encuentran aprobados seis medicamentos modificadores de la enfermedad por la FDA (*Food and Drug*

Tabla 6. Tratamiento a largo plazo

Medicamento	Vía	Dosis
Primera línea (inmunomoduladores)		
Interferón β 1a ▯	Intramuscular	30 mcg c/semana
Interferón β 1a ▯	Subcutáneo	22-44 mcg c/3 semanas *
Interferón β 1b ▯	Subcutáneo	8 millones UI (250 mcg) c/3 días
Acetato de glatiramer	Subcutáneo	20 mg c/día
Fingolimod +	Oral	0,5 mg c/día
Segunda línea (inmunosupresores)		
Metilprednisolona	Oral	250 mg/día por 5 días ó 500 mg/día por 3 días
Natalizumab	Intravenoso	3-5 mg/kg c/4 Semanas

▯: Reducir dosis 25 – 50% en menores de 10 años; +: Aprobado sólo en adultos; *: Titular dosis

Tabla 7. Tratamiento sintomático

Síntoma	Medicamento recomendado
Fatiga	Amantadina, modafinil
Espasticidad	Baclofén, tizanidina, diazepam, clonazepam
Temblores y ataxia	Betabloqueadores, buspirona, clonazepam
Dolor	Gabapentín, amitriptilina
Síntomas urinarios	Tolteridona, oxibutinina
Síntomas gastrointestinales	Laxantes

Administration) y la EMA (*European Medicines Agency*) para el tratamiento de la EM con recaídas y remisiones, cuatro de los cuales constituyen medicamentos inmunomoduladores (interferón β 1a SC/IM, interferón β 1b y acetato de glatiramer) y los restantes medicamentos inmunosupresores (natalizumab y mitoxantrona). En Colombia, el INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos) tiene aprobados interferón β 1a SC/IM, interferón β 1b y acetato de glatiramer para el tratamiento de la EM con remisiones y recaídas. Sin embargo, el único medicamento aprobado para el tratamiento en niños es el interferón β 1a SC (tablas 6 y 7).

Interferón. Es uno de los medicamentos con mayor evidencia en el tratamiento de la EM con recaídas y remisiones en adultos, y su seguridad y tolerabilidad en niños ha sido demostrada por estudios retrospectivos y prospectivos, llegando a un control de recaídas de entre 10 - 30%. Se cree que su mecanismo de acción es evitar la adhesión y migración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica, por medio del bloqueo de la presentación de antígenos y la síntesis y transporte de metaloproteinasas.¹⁷ Las preparaciones aprobadas para el uso en EM son el interferón β 1a IM/SC y el interferón β 1b SC, la primera de las cuales tiene mayor evidencia en niños y han sido usadas especialmente por encima de los 10 años. El interferón β 1a IM ha sido usado a dosis de 30 mcg una vez por semana. Sobre el uso de Interferón β 1a SC hay varios reportes y series de casos en pacientes pediátricos, con dosis de 22 o 44 mcg tres veces a la semana, titulando la dosis. En cuanto al interferón β 1b SC, aunque hay poca evidencia para recomendar su uso, la dosis es de 8 millones de UI (o 250 mcg) cada tercer día. Se recomienda reducir la dosis a un 25-50% en niños menores de 10 años.^{3,17,31,33,34}

Los efectos adversos que pueden llegar a presentarse en niños incluyen síntomas gripales (35 a 65%), mialgias, reacción en el sitio de inyección, desórdenes depresivos, elevación transitoria de las enzimas hepáticas (10 a 62%) y elevación o disminución del conteo de leucocitos (8 a 27%), eritrocitos (12%) o plaquetas (16%),³⁵ por lo cual se recomienda hacer seguimiento de la función hepática y cuadro hemático, inicialmente cada mes por los primeros 6 meses y luego cada 6 meses, así como monitoreo de la función tiroidea, debido al riesgo de hipotiroidismo en estos pacientes, al menos 1 vez al año. Igualmente para el manejo

de los síntomas gripales en las etapas iniciales del tratamiento se recomienda el uso de ibuprofeno o acetaminofén.^{3,17,31,33,34}

Acetato de glatiramer. El acetato de glatiramer es una combinación al azar de polipéptidos de 4 aminoácidos (L-glutamato, L-lisina, L-alanina y L-tirosina) que semejan la estructura de la proteína básica de mielina (MBP), y se cree que su mecanismo de acción consiste en inducir una respuesta específica a mielina de supresión de linfocitos T, inhibir los Linfocitos T efectores específicos y estimular las células presentadoras de antígeno.^{3, 17} Su seguridad y tolerabilidad en niños es alta según los estudios publicados, y se recomienda en niños por encima de los 10 años a una dosis de 20 mg subcutáneos cada día. Como efectos adversos importantes se puede presentar dolor en el tórax, disnea, erupción cutánea, fatiga y reacción en el sitio de inyección. No requiere monitoreo de la función hepática o cuadro hemático.^{31,33,34}

Fingolimod. Existe un nuevo medicamento, recientemente aprobado por la FDA (y más recientemente por el INVIMA), que podría ayudar al manejo de la EM con recaídas y remisiones y cuya principal ventaja radica en que su vía de administración es oral, denominado fingolimod (FTY720), el cual es un modulador del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P), que no inhibe la proliferación ni activación de las células del sistema inmune, sino que evita la migración desde órganos linfoides secundarios, atrapándolas en ellos y evitando que interactúe con las células presentadoras de antígenos. Así mismo, en estudios experimentales con roedores se ha visto un efecto neuroregenerador, sin estar muy claro el mecanismo, pero dado que tanto las neuronas como los astrocitos y oligodendrocitos poseen receptores para S1P, se cree que es mediado por interacción directa con estas células³⁶. El estudio controlado con placebo fase III realizado por Kappos y colaboradores, publicado en 2010, en el que se realizó seguimiento a 24 meses en una muestra de 1033 pacientes de 18 a 55 años, utilizando dosis de 0.5 mg/día o 1.25 mg/día, mostró una reducción significativa de la frecuencia de las recaídas, de la progresión hacia discapacidad y de los hallazgos imagenológicos (número de lesiones nuevas en T2, lesiones captantes de gadolinio y pérdida de volumen cerebral) durante el tiempo de seguimiento, sin mayor diferencia entre una u otra dosis del

medicamento, y los efectos adversos incluyeron bradicardia, bloqueo de la conducción aurículo-ventricular, edema macular, hipertensión moderada y niveles de enzimas hepáticas elevados³⁷. El estudio TRANSFORMS publicado en el año 2010, comparó fingolimod oral (0.5mg/día o 1.25 mg/día) contra interferón β 1a IM (30 mcg/semana) con seguimiento a 12 meses en 1.292 pacientes con EM con recaídas y remisiones, encontrando una clara ventaja del grupo con fingolimod en cuanto a tasa de recaídas y hallazgos imagenológicos, sin diferencias claras en cuanto a progresión de la discapacidad³⁸. Otros efectos adversos encontrados en este último estudio incluyen infecciones por herpes virus, cáncer de piel (10 casos) y dos casos de infecciones fatales, varicela zoster primaria diseminada y encefalitis por virus herpes simplex. Otro estudio experimental en roedores, mostró un efecto deletéreo sobre el epitelio y aumento del daño pulmonar inducido por ventilación mecánica³⁹.

Terapias de segunda línea. Las terapias inmunosupresoras tienen un perfil de seguridad más desfavorable, tanto en adultos como niños, por lo cual generalmente no son recomendadas como primera elección. Para guiar su uso se ha propuesto definir la falla terapéutica en niños con una terapia de primera línea, como uno o más de los siguientes:^{33,31}

- Frecuencia de recaídas: con una terapia de primera línea con buena adherencia al tratamiento durante un mínimo de 12 meses, la frecuencia de recaídas se mantiene igual o más alta a los valores antes del tratamiento.
- Severidad de las recaídas: en los eventos agudos es necesario usar terapias de rescate (inmunoglobulinas o plasmaféresis) para su manejo.
- Discapacidad física: excede por lo menos 2 puntos en la EDSS (*Expanded Disability Status Scale*), sostenido por más de 3 meses.

Si alguno de estos criterios se cumple, está indicado iniciar una de las terapias de segunda línea, dentro de las cuales la primera es la adición de pulsos de corticoides cada mes, con evidencia que muestra buenos resultados sobre el número de lesiones nuevas en T2, el número de recaídas y sin efectos adversos de gran importancia. La dosis de corticoides propuesta por el estudio NORDic es de 200 mg/día de d-metilprednisolona por 5 días cada mes y en el estudio MECOMBIN de 500 mg/día por 3 días cada mes⁴⁰.

En cuanto a los medicamentos inmunosupresores, la mitoxantrona tiene un perfil de riesgo muy desfavorable, por lo cual su uso en niños tiene muy poca evidencia y no se recomienda.^{3, 31, 33} Por otro lado, el natalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, cuyo mecanismo de acción consiste en bloquear la migración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica, tiene un poco más de evidencia en niños, con buenos resultados en cuanto a control en el número de recaídas y progresión de la enfermedad, con una dosis de 3 a 5 mg/kg de peso en infusión cada 4 semanas. El principal efecto adverso que se conoce de esta terapia es la infección oportunista

leucoencefalopatía multifocal progresiva, con un riesgo calculado de 1:1000.^{3, 17, 31, 33, 34}

Tratamiento sintomático

Fatiga. Es uno de los síntomas más frecuentes en adultos y es que los pacientes con mayor frecuencia identifican como más incapacitante, aunque en niños se presenta raramente. Parece ser el resultado de la interacción entre la depresión experimentada, debilidad y espasticidad muscular y trastornos del sueño, así como efecto de algunas interleucinas que afectan el sistema hipotalámico y reducen el metabolismo cerebral.^{17, 41} En los casos en que esta interfiera con las actividades escolares o sociales del paciente se recomienda manejo farmacológico con amantadina a dosis de 5 mg/kg/día (dosis máxima de 150 mg/día) para peso menor de 40 kg y 200 mg/día para peso mayor o igual a 40 kg. Como segunda elección se encuentra el Modafinil a dosis de 50 o 100 mg en la mañana.^{17, 34}

Espasticidad. Este síntoma se presenta cuando hay compromiso de los tractos corticoespinales, por lesiones medulares o más altas.¹⁷ En la revisión realizada por Ozakbas y colaboradores se encontraron síntomas piramidales en niños con EM en el 64,7% de los niños.¹⁹ Los objetivos de su tratamiento son mejorar la morbilidad, reducir el dolor y disminuir los espasmos musculares dolorosos, así como prevenir retracciones y úlceras por presión en pacientes severamente afectados. El manejo debe incluir fisioterapia, ortesis para prevenir retracciones y ejercicios de fuerza, acompañados de algunos fármacos adyuvantes en caso de ser necesario. Dentro de los medicamentos usados para el manejo se encuentran el baclofén (agonista GABA) a dosis de inicio de 2.5 mg/día y titular hasta un máximo de 20 a 60 mg/día, basado en la respuesta. Otros medicamentos usados son tizanidina (agonista alfa-adrenérgico central), diazepam y clonazepam (potenciadores GABAérgicos). En caso de inadecuada respuesta a los medicamentos por vía oral, se debe considerar la posibilidad de implantar una bomba intratecal de baclofén (ITB) o inyecciones de toxina botulínica tipo A.^{17, 34}

Temblores y ataxia. Los temblores, frecuentemente acompañados de ataxia, son en general difíciles de manejar. En la revisión realizada por Ozakbas y colaboradores se presentaron síntomas cerebelosos en el 52,2% de los niños.¹⁹ Su manejo se puede hacer con ejercicios dirigidos, pero los resultados no serán del todo satisfactorios. Otras opciones, catalogadas como tratamientos de alto nivel, son las Tecnologías Pelota Suiza y Balance Maestro. En cuanto a medicamentos, aunque se han usado muchos, ninguno tiene verdadera evidencia y se limitan a reportes de caso, entre ellos los betabloqueadores y los ansiolíticos (buspirona y clonazepam) son los más frecuentemente reportados.⁴² Afortunadamente, aún dada la poca respuesta a los tratamientos, según la experiencia de expertos, la mayoría de los pacientes pediátricos mejoran espontáneamente.³⁴

Dolor. Puede ser el resultado de procesos desmielinizantes de las vías del dolor. Este síntoma se puede llegar a presentar hasta en un 50% de los pacientes con EM, y por lo general es de tipo neuropático, siendo frecuente la neuralgia del trigémino. Cuando no sigue patrones de distribución neurológica identificables puede ser secundario a retracciones, espasmos musculares o incluso infecciones urinarias. Por lo general responde poco a analgésicos no esteroideos y empeora en las noches, por lo que puede llegar a producir trastornos del sueño.^{41, 42} El manejo con antiepilépticos o ansiolíticos suele ser efectivo; los más usados son gabapentín y amitriptilina.^{17, 41, 42}

Síntomas urinarios. Por lo general se presentan en pacientes con compromiso medular y están caracterizados por urgencia, como consecuencia de hiperreflexia del detrusor, dificultad en iniciar la micción, incontinencia y defectos de vaciamiento vesical, llevando a infecciones urinarias recurrentes. Una de las principales intervenciones en estos pacientes es el entrenamiento del piso pélvico, con lo cual se ha observado mejoría en cuanto a urgencia, incontinencia y frecuencia. Dentro del manejo farmacológico, los anticolinérgicos, como tolteridona (0.1 mg/kg/día para pacientes menores de 5 años y 2 mg/día para pacientes mayores) u oxibutinina (0.4 mg/kg/día en tres dosis), pueden controlar algunos de los síntomas, pero es necesario ajustar la dosis para no inhibir otras funciones colinérgicas, como la función intestinal.^{34, 41, 42}

Síntomas gastrointestinales. El principal síntoma gastrointestinal que se presenta en pacientes con EM es el estreñimiento crónico, que puede ser origen de situaciones de estrés. Las principales intervenciones son modificaciones de la dieta, aumentando el consumo de fibra y líquidos, y evitando el consumo de chocolate, modificaciones de hábitos, en especial aprovechando el reflejo gastrocólico y, en caso de ser necesario, medicamentos tipo laxante. Se debe tener en cuenta que el consumo de líquidos excesivo puede empeorar los síntomas urinarios.^{34, 41, 42}

Pronóstico

La recuperación completa después del primer episodio ocurre en la mayoría de los niños, y se espera una recaída en un tiempo de 0,9 a 2 años, con intervalos mayores cuanto más joven es el niño.^{3, 22} Como se mencionó anteriormente, la tasa de recurrencias es de 0,38 a 1,2 por año. Un incremento en la tasa de las recaídas en los primeros dos años parece empeorar el pronóstico, incrementando el riesgo de discapacidad permanente.³

La herramienta más útil para el seguimiento de discapacidad física en pacientes con EM es el puntaje EDSS - que asigna un puntaje a múltiples sistemas, entre ellos el piramidal, el cerebelar, el tronco cerebral, el sensorial, el urinario y digestivo, el visual y el cerebral -. Se ha mostrado en estudios prospectivos que los puntajes por encima de 6 (necesidad de

asistencia para la deambulación) rara vez se presentan durante la niñez. Los puntajes entre 4 y 6 son esperados 25 a 40 años después del inicio de la enfermedad, y el tiempo es mayor cuando el inicio de la enfermedad es más temprano.^{3, 11}

Otro estudio prospectivo mostró que el tiempo para llegar a un puntaje EDSS de 4 depende de la presencia o no de síntomas residuales después del primer episodio, siendo de 5 años en caso de que se presenten y mayor a 12 años si no. Así mismo, se determinó que existe un riesgo de 50% de desarrollar un puntaje EDSS entre 3 y 6 en los 10 a 18 años siguientes al inicio de la enfermedad. Al comparar los puntajes de pacientes adultos con pacientes pediátricos, es claro que cuanto más temprano es el inicio de la EM, este tiempo es mayor. Los tiempos promedio para llegar a puntajes de 4, 6 y 7, en el estudio de Renoux y colaboradores, fue de 20, 28.9 y 37 años, respectivamente.^{17, 22}

El riesgo de conversión de la forma con recaídas y remisiones a la forma secundaria progresiva de la enfermedad es de 50% a 23 años en niños, el cual es mucho más largo comparado con el de los adultos, calculado en 10 años. En el estudio de Renoux y colaboradores se encontró una conversión de 28.6% con un seguimiento promedio de 17.1 años y una edad promedio de 41.4 años al momento de la presentación de la forma progresiva.^{17, 22} Si comparamos la edad de conversión de los adultos con la de los niños, la diferencia en promedio es de alrededor de 10 años.⁸

Los factores que se han relacionado con una forma severa de la enfermedad, definida como la presentación de un tercer ataque o un puntaje EDSS mayor a 4 por un tiempo mayor o igual a 12 meses, son el género femenino, la ausencia de encefalopatía en la presentación, lesiones bien definidas o lesiones paralelas al cuerpo calloso vistas en RMN, tiempo menor a un año entre el primero y el segundo ataque y la presentación de la forma secundaria progresiva.¹¹

Otro aspecto fundamental del pronóstico de estos pacientes es el neuropsicológico, se calcula que alrededor de 50 a 60% de los adultos desarrollan algún tipo de deterioro cognitivo, incluyendo compromiso de la memoria episódica, la atención, la velocidad de procesamiento de la información, las habilidades visioespaciales y las funciones ejecutivas, el cual parece ser más frecuente en las formas con recaídas y remisiones y secundaria progresiva de la enfermedad, y menos frecuente en la forma primaria progresiva (con tasas reportadas tan bajas como 7% a 8 años). Lo anterior, en la población pediátrica, cuyo SNC se encuentra en desarrollo, puede llegar a ser aún más grave, afectando áreas fundamentales en el aprendizaje. En un estudio realizado por Amato y colaboradores, se encontró una prevalencia de 31% para compromiso cognitivo significativo, definido como el fallo de 3 de las 7 pruebas neurocognitivas realizadas, y una prevalencia de 53% para déficit cognitivo menor. En este mismo estudio se encontró que el 28% de los pacientes presentaban un IQ por debajo de 90, y un 8% por debajo de 70.^{43, 44} La terapia con donepezil parece resultar en una mejoría funcional en estos pacientes.³⁴

En cuanto a la ansiedad y depresión se ha visto una mayor tendencia en estos pacientes, y se ha reportado como evento adverso en el tratamiento, especialmente con Interferón Beta. La prevalencia encontrada en el estudio de Amato y colaboradores es de 6%, pero se han reportado datos tan altos como de 50%.^{44,45}

Conclusión

La esclerosis múltiple en pacientes pediátricos, aunque poco frecuente, es una patología importante por las implicaciones a largo plazo que presenta sobre la funcionalidad del paciente. Su diagnóstico implica la exclusión de muchas otras patologías que pueden presentar un cuadro clínico similar, especialmente la Encefalomiелitis Aguda Diseminada (ADEM) y las enfermedades metabólicas y mitocondriales, leucodistrofias, neoplasias, accidentes cerebrovasculares, entre otros, y se basa en los hallazgos clínicos, paraclínicos e imagenológicos, los cuales fueron reunidos en los criterios de McDonald para hacer más fácil su revisión. Sin embargo, se debe tener en cuenta que estos criterios fueron desarrollados con pacientes caucásicos europeos y norteamericanos, por lo cual su aplicabilidad podría ser cuestionada.

Dada su fisiopatología, presumiblemente autoinmune (aunque también genética y ambiental), el tratamiento de primera línea se basa en la inmunomodulación con fármacos como acetato de glatiramer, interferón β 1a SC/IM e interferón β 1b, o en los casos en los que el paciente no responde a estos últimos, en la inmunosupresión, preferiblemente con natalizumab, que cuenta con mayor evidencia en la población pediátrica. Aunque en Colombia estos medicamentos se encuentran aprobados por el INVIMA, el acceso se ve obstaculizado por la no inclusión de estos en el Plan Obligatorio de Salud (POS) definido por el Acuerdo 29 de 2011 de la Comisión de Regulación en Salud (CRES) y su elevado costo.

Los ataques o eventos agudos, representan periodos especialmente críticos y potencialmente mortales para los pacientes, por lo cual su manejo debe ser agresivo y rápido para mejorar el pronóstico a largo plazo. Dentro de las primeras opciones para el manejo de estos se encuentran los corticoides y las inmunoglobulinas. En casos en los que la vida del paciente se ve comprometida por el evento agudo, se puede utilizar el recurso de la plasmáferesis terapéutica, la cual se encuentra incluida en el POS, por lo que el acceso debería resultar relativamente fácil, dependiendo de la región del país en la que se encuentre.

En cuanto al pronóstico, estos pacientes llegan a tener discapacidades mayores a edades significativamente más tempranas que en los que inició la enfermedad en edades más tardías. El manejo sintomático es primordial para evitar el desarrollo de comorbilidades como úlceras por presión, depresión o trastornos del sueño.

Referencias

1. Hauser SL, Goodin DS. Esclerosis Múltiple y otras enfermedades desmielinizantes. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al., editors. Harrison: Principios de Medicina Interna. vol. II. 17 ed. McGraw-Hill Interamericana Editores S.A.; 2009:2611-21.
2. Chitnis T. Pediatric multiple sclerosis. *Neurologist* 2006; 12:299-310.
3. Venkateswaran S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *Neurologist* 2010; 16:92-105.
4. Sánchez JL, Aguirre C, Arcos-Burgos M, Jiménez-Ramírez I, Jiménez ME, León-Sarmiento FE, et al. Prevalencia de la esclerosis múltiple en Colombia. *Rev Neurol* 2000; 31:1101-3.
5. Padilla G, León-Sarmiento FE. Esclerosis múltiple en Colombia: cerrando la brecha. *Acta Neurol Colomb* 2007; 23:3-5.
6. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:1132-41.
7. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71:129-35.
8. Yeh EA, Chitnis T, Krupp L, Ness J, Chabas D, Kuntz N, et al. Pediatric multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2009; 5:621-31.
9. Bar-Or A. Immunology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23:149-75.
10. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis - The plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; 354:942-55.
11. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol* 2007; 6:887-902.
12. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7:268-77.
13. Oksenberg JR, Hauser SL. Genetics of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23:61-75.
14. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
15. Goodin DS. The causal cascade to multiple sclerosis: a model for MS pathogenesis. *PLoS ONE* 2009; 4:e4565.
16. Giovannoni G, Cutter GR, Lunemann J, Martin R, Munz C, Sriram S, et al. Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006; 5:887-94.
17. Waldman A, O'Connor E, Tennekoon G. Childhood multiple sclerosis: A review. *Mental Retardat Dev Dis Res* 2006; 12:147-56.
18. Tenenbaum S. Encefalomiелitis aguda diseminada y esclerosis múltiple en pediatría. *Acta Neurol Colomb* 2006; 22:163-79.
19. Ozakbas S, Idiman E, Baklan B, Yulug B. Childhood and juvenile onset multiple sclerosis: clinical and paraclinical features. *Brain Dev* 2003; 25:233-6.
20. Belman AL, Chitnis T, Renoux C, Waubant E, for the International Pediatric MS Study Group. Challenges in the classification of pediatric multiple sclerosis and future directions. *Neurology* 2007; 68(16 suppl 2):S70-S74.
21. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S, for the International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007; 68(16 suppl 2):S7-S12.

22. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007; 356:2603-13.
23. Solano A, Playán A, López-Perez MJ, Montoya J. Enfermedades genéticas del ADN mitocondrial humano. *Salud Pública Méx* 2001; 43:151-61.
24. Tenembaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS, Group IPMS. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007; 68(16 Suppl 2):S23-S36.
25. Pena JA, Montiel-Nava C, Hernández F, Medrano E, Valbuena O, Cardozo JJ. Encefalomiелitis aguda diseminada en niños. *Rev Neurol* 2002; 34:163-8.
26. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and related disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:410-5.
27. Sánchez-Múnera J. Diagnóstico en esclerosis múltiple: pasado y presente. *Acta Neurol Colomb* 2008; 24:81-90.
28. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69:292-302.
29. Simon JH, Li D, Traboulsee A, Coyle PK, Arnold DL, Barkhof F, et al. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS Centers Consensus Guidelines. *Am J Neuroradiol* 2006; 27:455-61.
30. Banwell B, Shroff M, Ness JM, Jeffery D, Schwid S, Weinstock-Guttman B, et al. MRI features of pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68(16 suppl 2):S46-S53.
31. Ghezzi A, Banwell B, Boyko A, Amato MP, Anlar B, Blinkenberg M, et al. The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Multiple Sclerosis* 2010; 16:1258-67.
32. Banwell B, Reder AT, Krupp L, Tenembaum S, Eraksoy M, Alexey B, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66:472-6.
33. Tenembaum SN. Therapy of multiple sclerosis in children and adolescents. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112:633-40.
34. Pohl D, Waubant E, Banwell B, Chabas D, Chitnis T, Weinstock-Guttman B, et al. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology* 2007; 68(16 suppl 2):S54-S65.
35. Yeh E. Current therapeutic options in pediatric multiple sclerosis. *Curr Treat Op Neurol* 2011; 13:544-59.
36. Aktas O, Kury P, Kieseier B, Hartung HP. Fingolimod is a potential novel therapy for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2010; 6:373-82.
37. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362:387-401.
38. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362:402-15.
39. Muller HC, Hocke AC, Hellwig K, Gutbier B, Peters H, Schönrock SM, et al. The Sphingosine-1 phosphate receptor agonist FTY720 dose dependently affected endothelial integrity in vitro and aggravated ventilator-induced lung injury in mice. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24:377-85.
40. Fernández-Fernández O, Álvarez Cermelo JC, Arbizu-Urdiain T, Arroyo-González R, Arnal-García C, Casanova-Estruch B, et al. Revisión de las novedades presentadas en el XXVI Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) (II). *Rev Neurol* 2011; 52:289-99.
41. Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neuro-rehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; 4:643-52.
42. Schapiro RT. Managing symptoms of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23:177-87.
43. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Zipoli V, Portaccio E, et al. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology* 2008; 70:1891-7.
44. Paes RA, Alvarenga RMP, Vasconcelos CCF, Negreiros MA, Landeira-Fernández J. Neuropsicología de la esclerosis múltiple primaria progresiva. *Rev Neurol* 2009; 49:343-8.
45. MacAllister WS, Belman AL, Milazzo M, Weisbrot DM, Christodoulou C, Scherl WF, et al. Cognitive functioning in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 64:1422-5.