

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

TÍTULO DE LA DISERTACIÓN:

**FACTORES DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS PREDICTORES DE
DISCAPACIDAD FÍSICA EN PACIENTES CON SÍNDROME CLÍNICAMENTE
AISLADO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE QUE ACUDIERON AL SERVICIO DE
NEUROLOGÍA DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN EN EL PERÍODO
COMPRENDIDO ENTRE EL AÑO 2005 HASTA AGOSTO 2018**

NOMBRE: ELISA CAROLINA JÁCOME SÁNCHEZ

DIRECTOR: MD MSC EDGAR PATRICIO CORREA DÍAZ

**DIRECTOR METODOLÓGICO: DR. ROMMEL ESPINOZA DE LOS
MONTEROS**

QUITO, 2019

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN:

Yo, **ELISA CAROLINA JÁCOME SÁNCHEZ**, CON CC 171645780, autora del trabajo de graduación titulado **FACTORES DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS PREDICTORES DE DISCAPACIDAD FÍSICA EN PACIENTES CON SÍNDROME CLÍNICAMENTE AISLADO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE QUE ACUDIERON AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN EN EL PERÍODO COMPRENDIDO ENTRE EL AÑO 2005 HASTA AGOSTO 2018**, previa a la obtención del título profesional de **ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA** en la Facultad de **MEDICINA**:

Declaro:

- 1.- Bajo juramento que el presente trabajo no ha sido presentado previamente a ningún grado de calificación profesional, y que las citas expuestas en este texto han sido revisadas en las revisiones bibliográficas.
2. Tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la Senecsyt en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
- 3.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE al referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, Agosto 2019

Md. Elisa Carolina Jácome Sánchez

CC: 171657807



Quito, 3 Diciembre 2018

Dr.

DECANO DE LA FACULTAD

FACULTAD DE MEDICINA

Asunto: **OTROS**

De mi consideración:

Yo, Edgar Patricio Correa Díaz con CI 1717711772, médico tratante de Neurología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín y docente de la Pontificia Universidad del Ecuador, acepto dirigir el trabajo de titulación: Factores demográficos y clínicos predictores de discapacidad física en pacientes con Síndrome clínicamente aislado y Esclerosis Múltiple que acudieron al servicio de Neurología del Hospital Carlos Andrade Marín en el período comprendido entre el año 2005 hasta agosto 2018.

Le agradezco de antemano por la atención dada.

Atentamente

MD. Correa Patricio
Neurología
CI 1717711772

MD MSC Edgar Patricio Correa Díaz

CI 1717711772

Cel. 0996794692

DEDICATORIA

Quisiera dedicar este trabajo a mis padres, mis hermanos que me han apoyado constante e incondicionalmente durante esta dura preparación, impulsándome a continuar para cumplir mis deseos y metas sin doblegarme.

Carolina

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios en primer lugar, por guiar mi camino en todo momento.

Estoy especialmente agradecida de mis padres Armando y Cecilia por su paciencia y apoyo incondicional, pese a las adversidades.

Me gustaría también reconocer a mis hermanos por su apoyo, permitiéndome culminar mi carrera.

Agradezco a la Dra. Rosa Terán por permitirme cumplir mis metas y sueños, así como brindarme varias oportunidades.

Quiero agradecer al Dr. Patricio Correa por despertar mi interés en la investigación, por confiar en mí y permitirme la oportunidad de desarrollar mis habilidades.

Agradezco al Dr. Víctor Paredes por sus estupendas recomendaciones, sus valiosos comentarios y opiniones sobre el tema en mención, aportando conocimiento a mi formación.

A Eugenia y a Juan José por su ayuda, junto a ellos se pudo iniciar todo este proyecto.

Carolina

LISTA DE ABREVIATURAS

HCAM:	Hospital Carlos Andrade Marín
VEB:	Virus de Epstein Bar
SNC:	Sistema nervioso central
EM:	Esclerosis múltiple
EMRR:	Esclerosis múltiple remitente recurrente
EMPP:	Esclerosis múltiple primaria progresiva
EMSP:	Esclerosis múltiple secundaria progresiva
EMPR:	Esclerosis Múltiple primaria recidivante
EMCD:	Esclerosis múltiple clínicamente definida
SRA:	Síndrome radiológico aislado
CXCL13:	Quimoquinas CXCL13
MMP-9:	Metaloproteinasas de la matriz 9
AL:	América latina
APA:	American Psychological Association
SPSS:	Producto de Estadística y Solución de Servicio
EDSS:	Escala Expandida del Estado de Discapacidad

RMN:	Resonancia magnética
T1:	Secuencia en Tiempo 1 en RMN
T2:	Secuencia en Tiempo 2 en RMN
LCR:	Líquido cefalorraquídeo
Hab:	Habitantes
OMS:	Organización Mundial de la Salud
BOC:	Bandas oligoclonales
IgG:	Inmunoglobulina G
OR:	Odds Ratio
HR:	Hazar Ratio
MAGNIMS:	Red europea de imágenes de resonancia magnética en esclerosis múltiple
EMDA:	Encefalomielitis diseminada aguda
NMO:	Neuromielitis óptica
LES:	Lupus eritematoso sistémico
CADASIL:	Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía
VIH:	Virus de inmunodeficiencia humana
HTVL-1:	Virus linfotrópico humano del virus de células T

PI:	Punción lumbar
N.O.:	Neuritis óptica
AQP4:	Acuaporina A4
ANA:	Anticuerpos antinucleares
ANCAc:	Anticuerpos anti citoplasma
ANCAp:	Anticuerpos anti protoplasmáticos
PCR:	Proteína C reactiva
VES:	Velocidad de eritro sedimentación
Anti DNA:	Anticuerpos de doble cadena de ADN
MRZ:	Anticuerpos anti Sarampión, Varicela zoster y rubéola.
DEE:	Diseminación en Espacio
DET:	Diseminación en Tiempo
GAD:	Gadolinio
NEDA:	No evidencia de actividad de la enfermedad
TME:	Terapias modificadoras de la enfermedad
JCV:	Virus John Cunningham
AR:	Artritis Reumatoidea

S1P: Esfingosina-1-fosfato

NF: Neurofilamentos

TABLA DE CONTENIDOS

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN:	II
DEDICATORIA	IV
AGRADECIMIENTOS	V
LISTA DE ABREVIATURAS	VI
TABLA DE CONTENIDOS	X
ÍNDICE DE TABLAS	XIII
ÍNDICE DE FIGURAS	XIV
ÍNDICE DE GRÁFICOS	XV
ANEXOS	XVI
RESUMEN	XVII
ABSTRACT	XVIII
CAPÍTULO I	1
CAPÍTULO II	6
2.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	6
2.2 Definición de Esclerosis Múltiple	6
2.3 Fenotipos	6
2.4 Historia de la Esclerosis múltiple	11
2.5 Epidemiología de la esclerosis múltiple	13
2.5.1 Prevalencia de la Esclerosis múltiple	13
2.5.2 Incidencia de la Esclerosis múltiple	16
2.5.3 Mortalidad de la Esclerosis múltiple.....	17
2.6 Etiopatogenia	19
2.6.1 Neuropatología	22
2.7 Genética	24
2.8 Factores de riesgo	26
2.9 Factores pronósticos	27
2.9.1 Factores demográficos.....	28
2.10 Medición de la Discapacidad	33
2.11 Diagnóstico de la EM	36
2.11.1 Manifestaciones clínicas	37
2.11.2 Laboratorio complementario	38

2.11.3 Estudios de imagen.....	40
2.12 Diagnóstico diferencial de la EM.....	43
2.13 Terapia modificadora de la enfermedad (TME).....	44
2.13.1 Terapias inyectables	46
2.13.2 Terapias orales.....	47
2.13.3 Vitamina D	49
2.13.4 Terapia de células hematopoyéticas	50
CAPÍTULO III	51
3.1 MATERIALES Y MÉTODOS	51
3.2 Problema de investigación.....	51
3.3 Pregunta de Investigación:.....	51
3.4 Objetivos del Proyecto.....	51
3.4.1 Objetivo General	52
3.4.2 Objetivos específicos.....	52
3.5 Metodología	52
3.5.1 Operacionalización de variables.....	52
3.5.2 Población y muestra	55
3.5.3 Criterios de inclusión	56
3.5.4 Criterios de exclusión.....	56
3.5.5 Tipo de estudio	56
3.5.6 Procedimiento de recolección de Información.....	56
3.5.7 Aspectos bioéticos.....	56
3.5.8 Plan de análisis de datos.....	57
CAPÍTULO IV.....	59
4.1 ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	59
4.1.1 Análisis Descriptivo	59
4.1.2 Análisis Bivariado.....	68
4.1.3 Análisis Multivariado.....	71
CAPÍTULO V	74
5.1 DISCUSIÓN	74
CAPÍTULO VI.....	79
6.1 CONCLUSIONES	79
6.2 RECOMENDACIONES	80
6.3 LIMITACIONES	80

BIBLIOGRAFÍA	81
ANEXOS	91

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores que sugieren EM agresiva	11
Tabla 2. Términos usados para denominar la EM	12
Tabla 3. Principales aportes en EM	13
Tabla 4. Prevalencia de la EM en AL	14
Tabla 5. Genes y asociación con EM.....	25
Tabla 6. Factores pronósticos de la EM.....	33
Tabla 7. Criterios de McDonal 2017.	36
Tabla 8. Criterios de Poser	36
Tabla 9. Manifestaciones clínicas de la EM	37
Tabla 10. Estudios rutinarios de LCR	38
Tabla 11. Criterios de diseminación en Espacio.....	41
Tabla 12. Criterios de diseminación en Tiempo.....	41
Tabla 13. Criterios diagnósticos propuestos para RIS	43
Tabla 14. Diagnósticos diferenciales de la EM	43
Tabla 15. Diagnóstico diferencial de la EM	44
Tabla 16. Operacionalización de variables	52
Tabla 17. Resultados globales de Variables cualitativas	62
Tabla 18. Resultados globales de variables cuantitativas.....	63
Tabla 19. Variables cuantitativas en pacientes con EM y EDSS \geq 4	64
Tabla 20. Variables cualitativas en pacientes con EDSS \geq 4.	65
Tabla 21. Variables cuantitativas en pacientes con EM y EDSS $<$ 4	67
Tabla 22. Variables cualitativas en pacientes con EDSS $<$ 4.	67
Tabla 23. Kaplan Meier estimado.....	70
Tabla 24. Regresión de COX en la cohorte de pacientes	73
Tabla 25. Manifestaciones clínicas iniciales en pacientes con EM	76

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fenotipos de EM. a) EMRR. B) EMSP. C) EMPP.....	7
Figura 2. Porcentaje de EM al diagnóstico.....	8
Figura 3. Progresión de la EMRR	9
Figura 4. Descripción evolutiva de la EMRR	9
Figura 5. Descripción evolutiva de la EMPP y EMSP.....	10
Figura 6. Prevalencia mundial de la EM.	15
Figura 7. Prevalencia de la EM en América latina y Caribe	16
Figura 8. Incidencia Global de la EM	17
Figura 9. Inmunopatogénesis de la EM.....	20
Figura 10. Migración de las células T al SNC	21
Figura 11. Topografía de las lesiones en EM.....	23
Figura 12. Lesiones en la sustancia blanca.....	24
Figura 13. Tasa de recurrencia para EM	26
Figura 14. Escala Expandida del estado de discapacidad.....	34
Figura 15. Escala expandida de discapacidad (EDSS).....	35
Figura 16. Lesiones características de EM.	42
Figura 17. Tipo de lesiones de EM post GAD.	42
Figura 18. Terapias modificadoras de la enfermedad.	45
Figura 19. TME utilizadas en la actualidad.....	45
Figura 20. Relación edad y discapacidad	68
Figura 21. Relación tratamiento modificador de la enfermedad y alcance de EDSS....	70

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Edad de inicio de la enfermedad en pacientes con EM.....	60
Gráfico 2. Edad actual en la cohorte de pacientes con EM	60
Gráfico 3. Manifestaciones clínicas en los pacientes con EM	61
Gráfico 4. Número de recaídas en los 2 primeros años de la EM	62
Gráfico 5. Manifestaciones clínicas en pacientes con EM y EDSS ≥ 4	64
Gráfico 6. Manifestaciones iniciales en pacientes con EM y EDSS < 4	66

ANEXOS

Anexo 1. Escala Expandida de Discapacidad (EDSS).....	91
Anexo 2. Matriz de recolección de datos (Formato Excel).....	92
Anexo 3. Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín	93
Anexo 4. Consulta Externa de Neurología HCAM.....	93
Anexo 5. Toma de datos del sistema AS 400.....	94

RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad del sistema nervioso central (SNC), crónica, autoinmune, que posee un pronóstico variable y que generalmente provoca una discapacidad irreversible. El sexo, edad, los síntomas en el debut de la enfermedad, el tiempo de duración de cada ataque y la recuperación de cada ataque son constantes que determinan un mejor o peor pronóstico de esta patología. El objetivo del presente trabajo fue determinar qué factores demográficos y clínicos son predictores de discapacidad física en los pacientes con síndrome clínicamente aislado y EM que acudieron al servicio de Neurología del Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM). Se estudió a 117 pacientes entre hombres y mujeres, con edades entre los 13 y 72 años. Los resultados obtenidos fueron que el sexo masculino presenta mayor y más temprano la discapacidad que el femenino, los más jóvenes tienen menor grado de discapacidad, el poseer pocas recaídas de la enfermedad retrasa el desarrollo de discapacidad, el tiempo más amplio entre cada ataque disminuye la discapacidad generada y el inicio precoz del tratamiento reduce o detiene la progresión de la discapacidad.

PALABRAS CLAVE: Esclerosis múltiple, predictores clínicos, predictores demográficos

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a disease of the central nervous system (CNS), chronic, autoimmune, which has a variable prognosis and generally causes irreversible disability. Sex, age, symptoms at the onset of the disease, the duration of each attack and the recovery of each attack are constants that determine a better or worse prognosis of this pathology. The objective of this study was to determine which demographic and clinical factors are predictors of physical disability in patients with clinically isolated syndrome and MS who attended the Neurology Service of the Carlos Andrade Marín Hospital (HCAM). We studied 117 patients between men and women, with ages between 13 and 72 years. The results obtained were that the male sex has a higher and earlier disability than the female, younger people have a lower degree of disability, having few relapses of the disease delays the development of disability, the longer time between each attack decreases the The disability generated and the early initiation of treatment reduce or stop the progression of disability.

KEY WORDS: Multiple sclerosis, clinical predictors, demographic predictors

CAPÍTULO I

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) que se caracteriza por pérdida de mielina y lesiones inflamatorias axonales. (Kočovská, Gaughran, Krivoy, & Meier, 2017; Reynders, D'haeseleer, De Keyser, Nagels, & D'hooghe, 2017) Posee 4 fenotipos: la recurrente-remitente (EMRR), la progresiva secundaria (EMSP), la progresiva primaria (EMPP) y el Síndrome clínicamente aislado, el cual no cumple con todos los criterios de McDonald 2010 para ser considerado como una esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD) (Vidal-jordana & Montalban, 2017)

También se describe al Síndrome radiológico aislado (SRA) donde los hallazgos imagenológicos son incidentales y sugieren desmielinización del SNC. (Lublin et al., 2014) La EM es la más prevalente de las enfermedades desmielinizantes del SNC en adultos jóvenes entre los 20 y 40 años de edad, con predominio en la población femenina. (Vidal-jordana & Montalban, 2017). Y actualmente es incurable. (Reichl, Lucchinetti & Calabresi, 2018)

La prevalencia a nivel mundial se establece en 33/100.000 habitantes (hab), sin embargo los países Europeos y norteamericanos son los que mayor prevalencia presentan con 140/100.000 hab, mientras que en los países asiáticos o africanos en donde la población caucásica es baja la prevalencia es menor con 2.2 y 2.1/ 100.000 hab respectivamente. (Vidal-jordana & Montalban, 2017) Nasr, et, al. aseguran que en el medio oriente la prevalencia de esta enfermedad posee valores entre 5.1 y 240/100.000 hab en Israel y Chipre respectivamente. (Nasr, Etemadifar, & Khalili, 2014)

En países de América Latina (AL) y del Trópico se considera a la EM como una enfermedad de baja prevalencia, con valores entre 5 y 7.6/100.000 hab, (Correa, Paredes & Martínez, 2016) por lo que se ha visto que la enfermedad es más frecuente a medida que se aleja de la línea equinoccial. (Abad et al., 2010) Correa et, al. afirma que en el Ecuador, en ciudades como Quito y Cuenca en donde existe mayor población blanca y mestiza la prevalencia encontrada es más alta que en el resto del país, con 5.05 y 3.8

respectivamente por 100.000 hab. (Correa et al., 2016; Correa, Jácome, Torres, & Guillén, 2018)

La etiología de la EM es hasta el momento desconocida, sin embargo se considera la existencia de un origen multifactorial, asociada a la exposición a factores ambientales como virus (Virus de Epstein Bar: VEB), tóxicos (tabaco), trauma, vacunas o déficits nutricionales (vitamina D), sobre sujetos genéticamente susceptibles, jugando así un papel importante en su patogenia. , Castillo-triviño, Egüés, & Olascoaga, 2015; Casetta & Granieri, 2000; Di Pauli, F Reindl et al., 2008; Kočovská et al., 2017; Kuhle et al., 2015; Levin et al., 2015; Vidal-jordana & Montalban, 2017) En el Ecuador no existen estudios sobre estos datos.

En relación a la herencia, según la investigación de Abbasi et al., existen estudios que reportan que el 80% de los pacientes con EM no tienen familiares con la enfermedad, mientras que un 75% de hermanos que tienen un gemelo idéntico afectado por la enfermedad no desarrollan dicha patología.(Abbasi et al., 2016) Powell et al., en su publicación hace referencia a que mientras más joven es la persona en tener la enfermedad, representa un mayor riesgo para la familia de desarrollar EM. (Powell, Van De Water, & Gershwin, 1999)

Los factores antes mencionados pueden influir en el riesgo de conversión de un Síndrome clínicamente aislado a una Esclerosis múltiple definida. (Belbasis, Bellou, Evangelou, Ioannidis, & Tzoulaki, 2015; Correa et al., 2016; Kočovská et al., 2017; Kuhle et al., 2015; Langer-Gould et al., 2006). Existen varias constantes clínicas que pueden ser estimadas desde el inicio de la enfermedad hasta el desarrollo de la discapacidad como predictoras en el tiempo, las cuales se detallarán más adelante. (Confavreux, Vukusic, & Adeleine, 2003)

Swanton et al., al comparar la EMSP y la EMPP desde el inicio de la enfermedad describe la existencia de una gran diferencia en cuanto al resultado final de la misma, sin embargo la acumulación de la discapacidad en ambas variantes es bastante similar. (Swanton, Fernando, & Miller, 2014). La discapacidad que esta patología provoca se mide con la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS), la cual posee un valor mínimo de 0 y máximo de 10 puntos.

El pronóstico de la enfermedad es variable, pero generalmente la EM induce una limitación irreversible en la ambulación, por lo que el estudio de sus factores de riesgo es de mucha importancia, (Confavreux et al., 2003) ya que potencialmente estos pueden ser modificados, como ha sido demostrado en varios estudios retrospectivos, los cuales incluso pueden alterar el curso de las recaídas de ésta enfermedad. (Simpson et al., 2010)

Los pacientes con ciertas características como el sexo femenino, debutar con la enfermedad a edad más avanzada, menor tiempo de duración de cada recaída y remisión, presencia de síndromes sensoriales puros al inicio o de neuritis óptica, negatividad de bandas oligoclonales, recuperación completa del primer ataque, intervalo de tiempo más amplio entre el primer y segundo ataque y la baja discapacidad residual después de 5 años de evolución de la enfermedad tienen un mejor pronóstico en comparación con aquellos sin estas características. (Swanton et al., 2014; Zivadinov et al., 2016).

Diversos estudios realizados en las últimas décadas han demostrado que las mujeres son más propensas a desarrollar EM en comparación con su contraparte los varones. Actualmente, la relación mujer – hombre varía entre 2:1 - 3:1 y se modifica según la región. (Dobson, Ramagopalan, & Giovannoni, 2012) También se ha demostrado que el tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta el desarrollo de la discapacidad es más corto para los varones que para las mujeres, determinando un peor pronóstico y mala evolución durante el tiempo de la enfermedad. (Tintore et al., 2015; Vidal-jordana & Montalban, 2017)

En el estudio de Eriksson et al., se demostró que en menores de 30 años la existencia de una alteración motora tiene 1,7 veces más riesgo de desarrollar una progresión secundaria y por ende poseen mayor riesgo de tener una discapacidad moderada después de 25 años de iniciada la enfermedad. (Eriksson, Andersen, & Runmarker, 2003; Swanton et al., 2014) Así mismo las personas con trastornos motores tienen 2,8 veces más riesgo de mayor discapacidad que los pacientes con síntomas sensoriales. (Swanton et al., 2014)

Del mismo modo los pacientes que al inicio de la enfermedad presentan alteración de esfínteres, del cerebelo, médula o poseen un compromiso multirregional tienen peor pronóstico que los pacientes sin estos síntomas. (Swanton et al., 2014), en tanto que la

presencia de neuritis óptica tiene un menor riesgo de alcanzar discapacidad con un EDSS de 3,0. (Tintore et al., 2015)

La alta frecuencia de recaídas en los primeros 5 años tras el diagnóstico, es predictiva de progresión secundaria y discapacidad. Los pacientes con cinco o más ataques en los primeros 5 años tienen un riesgo 2.2 veces mayor de desarrollar EMSP después de 25 años, en comparación con los pacientes que presentan menor frecuencia de recaídas. (Swanton et al., 2014) Mientras más joven es el paciente, más riesgo de recaídas presentará en el futuro. (Tintore et al., 2015)

En relación al número de recaídas, en un estudio realizado en Ontario se comparó 2 grupos, en el que se pudo evidenciar que en el grupo que presentó un solo ataque durante los 2 primeros años de enfermedad el tiempo para alcanzar un EDSS de 3 y 6 fue de 13 y 20 años respectivamente, mientras que en el grupo que tuvo cinco o más ataques durante este período necesitó de 2,9 y 7 años para conseguir un EDSS de 3 y 6. (Swanton et al., 2014)

En el presente trabajo se pretende determinar si los parámetros descritos anteriormente y que se encuentran presentes en poblaciones europeas o norteamericanas establecen discapacidad en nuestra población; ya que en nuestra localidad existen diferencias demográficas, alimenticias y étnicas, siendo el Ecuador una población predominantemente de etnia mestiza.

(Correa et al., 2016)

Es así que en el estudio de González, et al, se pudo demostrar que el género masculino posee un 70% de ascendencia europea, 28% amerindia y 2% africana, siendo los mestizos, nativos amerindios y afro ecuatorianos los 3 principales grupos étnicos residentes del Ecuador, siendo el grupo mestizo el más representativo del Ecuador con un aproximado del 60% de la población general. (González-Andrade, Sánchez, González-Solórzano, Gascón, & Martínez-Jarreta, 2007)

La etnia se ha asociado con un curso más agresivo, pero esta variable no ha sido bien esclarecida por el bajo número de personas no caucásicas participantes en estudios realizados en regiones nórdicas; En la revisión de Correa, et al, en relación a la migración

de poblaciones europeas a Latinoamérica y como estas influyen en la génesis de la esclerosis múltiple, se describe como el mayor porcentaje de pacientes son de ascendencia caucásica. (Correa et al., 2016; Tintore et al., 2015; Vidal-jordana & Montalban, 2017) Los criterios para el diagnóstico de EM utilizados se basan en los Criterios actualizados de McDonald 2017, (Thompson et al., 2018) los mismos que se encuentran vigentes hasta el momento, estos abarcan la evolución de la enfermedad en el tiempo y la afectación de varias áreas del sistema nervioso central producto de la desmielinización. (Vidal-jordana & Montalban, 2017)

Los objetivos específicos identificaron características como el género, edad, síntomas de inicio de la enfermedad y su relación con el desarrollo de discapacidad, el tiempo en el que llega a establecerse la incapacidad, así como, si el retraso en el tratamiento de los pacientes con EM predice el desarrollo de discapacidad, estos datos se compararon con lo encontrado por Confavroux y Tintoré. (Confavroux et al., 2003; Tintore et al., 2015)

Para la recolección de datos se utilizó el método no probabilístico de tipo consecutivo, se tomó la información demográfica y clínica necesaria de los pacientes con EM del sistema informático AS-400, perteneciente a la seguridad social y se analizó en el programa estadístico SPSS versión 24.0. Para la citar la revisión bibliográfica se empleó las normas APA sexta edición.

En el primer capítulo se hace una referencia breve de cada una de las partes que conforman este estudio, además de una efímera revisión en cuanto a epidemiología, factores de riesgo, etiología y diagnóstico a cerca de la EM. El segundo capítulo habla sobre definiciones, historia de la enfermedad, historia natural de la misma, etiopatogenia, genética, factores de riesgo, factores pronósticos, discapacidad, diagnóstico clínico, diagnóstico diferencial y tratamiento de la EM.

El tercer capítulo habla sobre los métodos, técnicas e instrumentos aplicados para la recolección de datos usados en este proyecto. En el cuarto capítulo se describen los resultados obtenidos de acuerdo al análisis en el sistema SPSS versión 24, en el quinto capítulo se discute y comparan dichos resultados con otros estudios. En el sexto capítulo se realizan las conclusiones y recomendaciones respectivas, y al final se exponen la bibliografía y anexos.

CAPÍTULO II

2.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.2 Definición de Esclerosis Múltiple

La Esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, inflamatoria, desmielinizante, degenerativa del sistema nervioso central (SNC), que tiene como característica principal la pérdida de mielina, inflamación y una variedad de lesiones a nivel axonal. (Kočovská et al., 2017). Es considerada como la causa no traumática de mayor importancia que provoca discapacidad neurológica en la población adulta joven, además de tener como cualidad un curso impredecible. (Reynders et al., 2017)

En 1868, fue llamada la enfermedad de esclerosis en placas por Charcot, debido a su presentación típica en las autopsias. El término esclerosis múltiple se deriva del término alemán "multiplen sklerose", el cual fue adoptado definitivamente por el año de 1950. (Murray, 2005) De acuerdo con la definición proporcionada por Tintoré et, al. la EM es una enfermedad crónica, caracterizada por recaídas adicionales a la inicial con acumulación de discapacidad. (Tintore et al., 2015)

2.3 Fenotipos

En 1996 a la EM se la clasificó según el curso de la enfermedad en cuatro fenotipos, estos fueron: la EM con remisión y recurrencia o remitente recurrente (EMRR), la EM primaria progresiva (EMPP), EM secundaria progresiva (EMSP) y la EM en recaída progresiva (EMP), y también se hablaba de una EMPP con recaídas superpuestas y se la denominó Esclerosis Múltiple primaria recidivante (EMPR). (Sellebjerg et al., 2017)

En la actualidad se modificó la clasificación de la EM de acuerdo a la aparición de los síntomas y su evolución, describiéndose 4 fenotipos: EM recurrente-remitente (EMRR), EM secundaria progresiva (EMSP), EM primaria progresiva (EMPP) y el Síndrome clínicamente aislado. (Vidal-jordana & Montalban, 2017) (Figura 1) Y a su vez a estos se los clasifica de acuerdo al dinamismo en activa o no activa. (Sellebjerg et al., 2017)

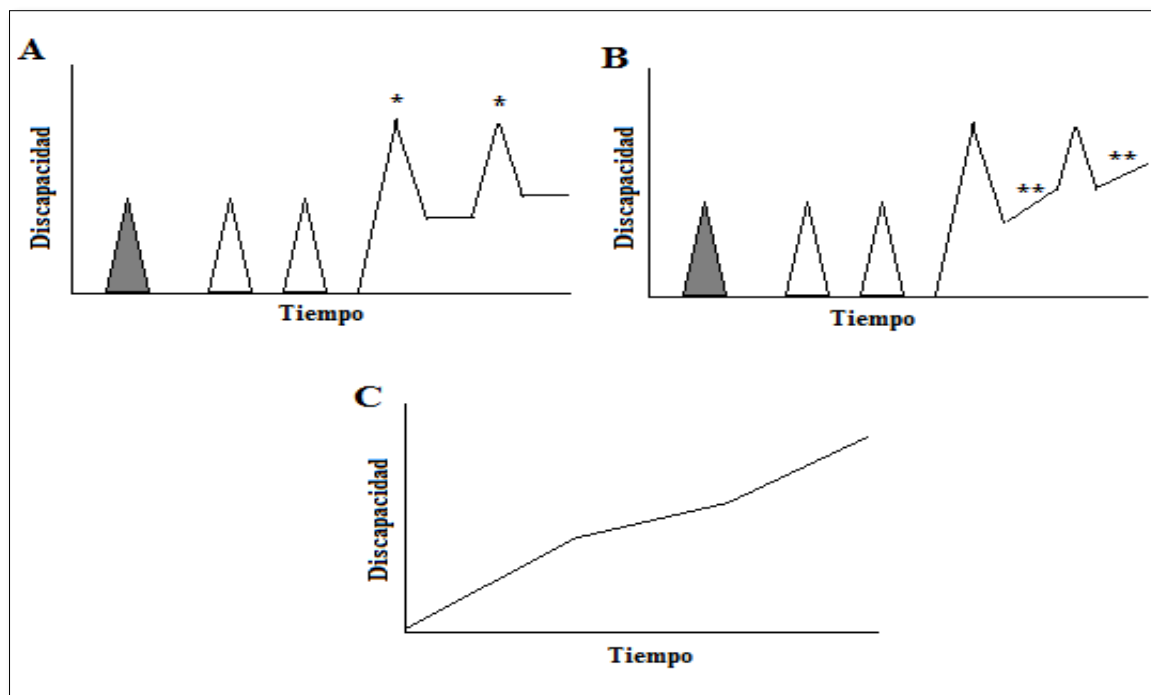


Figura 1. Fenotipos de EM. a) EMRR. B) EMSP. C) EMPP

Fuente: Vidal A, et al. (2017)

También se describe aunque no dentro de la clasificación de la EM como tal, al Síndrome Radiológico Aislado (SRA) donde los hallazgos imagenológicos son incidentales y sugieren desmielinización, en ausencia de signos o síntomas clínicos; sin embargo estos hallazgos hacen sospechar en una probable EM, de acuerdo a la ubicación y a la morfología de las lesiones encontradas. Las lesiones cerebrales o medulares captantes de contraste junto a la presencia de Bandas oligoclonales (BOC) en Líquido cefalorraquídeo (LCR) incrementan la probabilidad de una EM. (Lublin et al., 2014)

El Síndrome clínicamente aislado se define generalmente como la primera manifestación de la enfermedad; posee características de desmielinización inflamatoria, que podría ser en un futuro una EM, sin embargo no cumple todos los criterios para ser reconocida como tal, sobre todo por la falta de diseminación en tiempo. Se ha demostrado que este Síndrome asociado a lesiones cerebrales evidenciadas en RMN determina un alto riesgo de convertirse en una EM propiamente dicha. (Lublin et al., 2014)

La EM remitente recurrente (EMRR) se refiere a la enfermedad con presentación de cuadros agudos de síntomas o brotes, con recuperación o remisión posterior a cada ataque, el 85% de los pacientes debutan con este fenotipo de la enfermedad. (Figura 2)

(Domínguez, Morales, Rossiere, Olan, 2012) Un brote corresponde a la aparición de síntomas que duran más de 24 horas, mientras que la remisión es la mejoría de los síntomas hasta la desaparición de los mismos; el tiempo entre cada brote no debe ser menor a un mes para ser considerado como una remisión. (Carretero Ares, Bowakim Dib, & Acebes Rey, 2001)

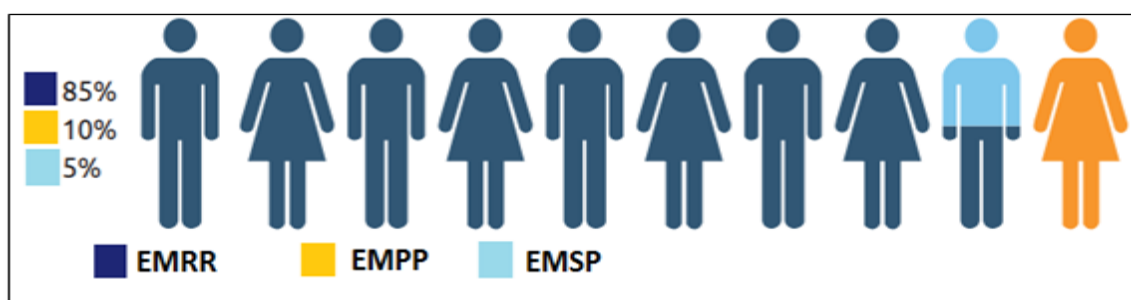


Figura 2. Porcentaje de EM al diagnóstico

Fuente: Atlas de EM. (2013)

El término EM secundaria progresiva (EMSP) se aplica para referirse a un empeoramiento progresivo de la enfermedad, luego de que ésta tiene un curso inicial tipo remitente recurrente, con o sin exacerbaciones. (Figura 3) Ocurre 10 a 20 años después del inicio de la EMRR y corresponde al 5% de todas las EM. (Domínguez, Morales, Rossiere, Olan, 2012) En la actualidad no se han definido criterios clínicos, imagenológicos, inmunológicos o patológicos que determinen en que momento la EMRR se convierte en una EMSP. (Lublin et al., 2014)

La EM primaria progresiva (EMPP) se refiere a una forma no inflamatoria, o al menos en menor cuantía en relación a la EMRR. En lo que se refiere a la clínica, imagen y estudios genéticos, se sugiere que esta variedad forma parte de los fenotipos progresivos de la EM y únicamente el 15 % de los pacientes con EM presentan este fenotipo. (Domínguez, Morales, Rossiere, Olan, 2012; Lublin et al., 2014)

En lo que se refiere al vocablo progresión, Lublin et al, describe que se caracteriza por la persistencia de síntomas neurológicos de manera constante en el tiempo, con acrecentamiento de los mismos, provocando discapacidad y sin recuperación de los mismos, sin evidencia radiológica estandarizada que demuestre progresión de la enfermedad. (Lublin et al., 2014)

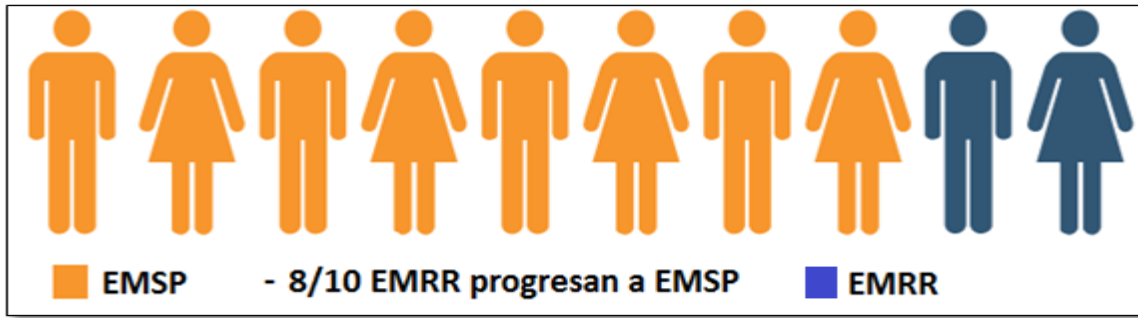


Figura 3. Progresión de la EMRR
Fuente: Atlas de EM. (2013)

Lublin, et al en su revisión del 2014 describe los cambios de la EMRR entre 1996 y el 2013 y la aparición del Síndrome clínicamente aislado, además de la presencia o no de actividad de la enfermedad, demostrada por recaídas clínicas y dinamismo en la RMN con la presencia de nuevas lesiones en T2 o captantes de contraste, como se demuestra en la figura 4, también se detalla la evolución de la EMPP y de la EMSP, activa con o sin progresión, manifestada en la figura 5. (Lublin et al., 2014)

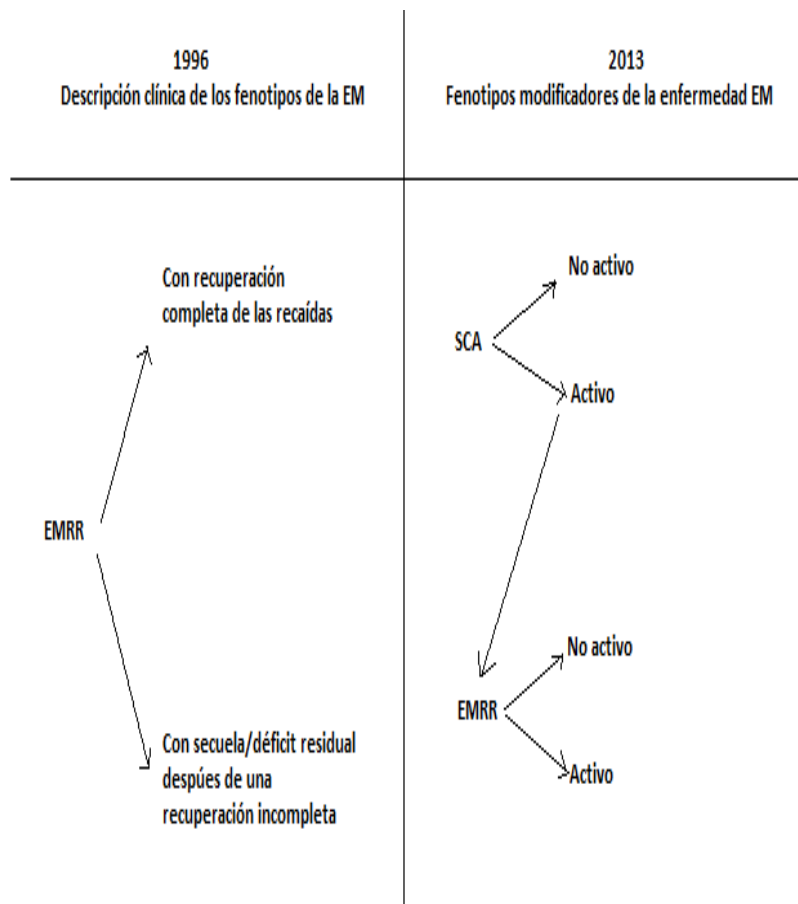


Figura 4. Descripción evolutiva de la EMRR
Fuente: Lublin, et al. (2014)
Elaborado por: Jácome E. (2019)

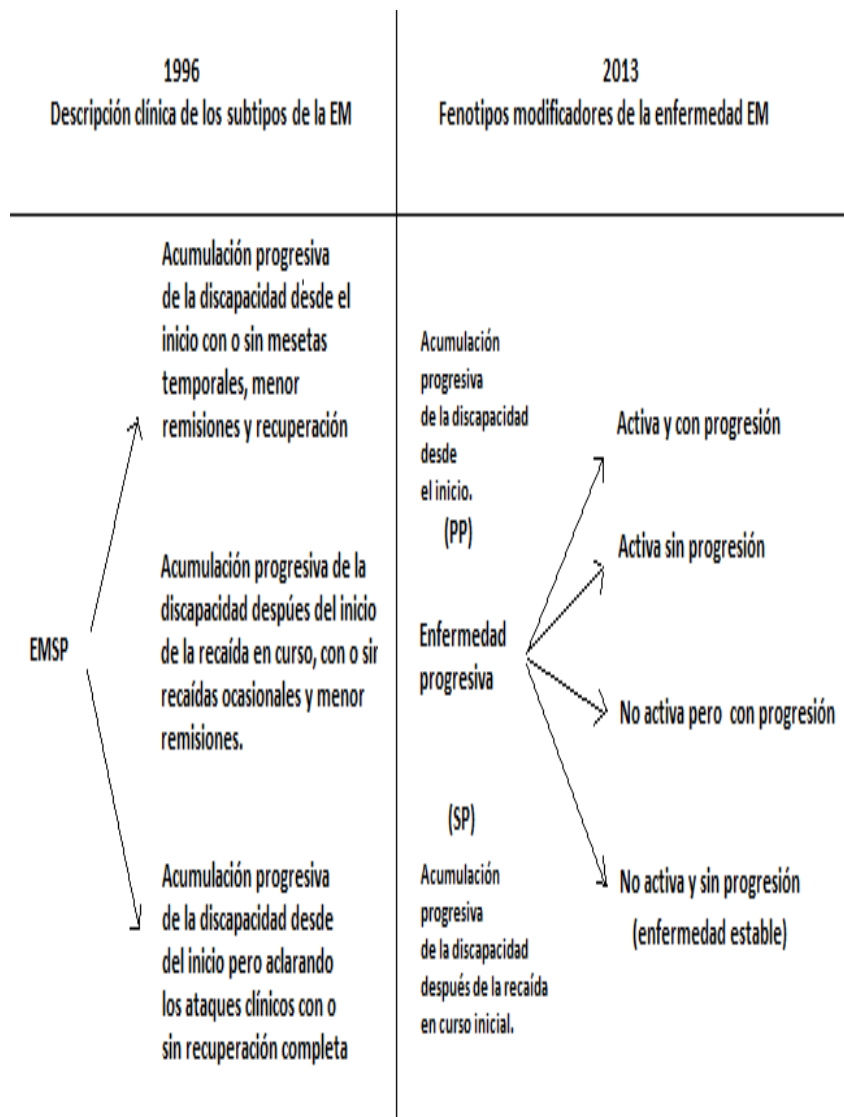


Figura 5. Descripción evolutiva de la EMPP y EMSP
Fuente: Lublin, et al. (2014)
Elaborado por: Jácome E. (2019)

Sellebjerg et al., en su estudio mediante la demostración de varios biomarcadores como Quimoquinas CXCL13 (CXCL13) o metaloproteinasas de la matriz (MMP-9) en LCR lograron determinar la actividad de la EM de acuerdo a la presencia o ausencia de estos biomarcadores de inflamación, tomando en cuenta no solo su presencia sino la concentración de los mismos, permitiendo sub clasificar a cada fenotipo en activo o inactivo. (Sellebjerg et al., 2017)

Según Rush, et al., existe una EM agresiva, que se caracteriza por que se adquiere de manera temprana e inesperada, con ataques severos repetitivos, con acumulación de discapacidad y altamente activa tanto clínica como imagenológicamente. También hablan sobre la existencia de una EM maligna refiriéndose a formas fulminantes, con una

actividad imparabile, generalmente remitente recurrente, deteriorándose rápidamente desde el inicio de la enfermedad y provocando la muerte en pocos meses o años. (Rush, Maclean, & Freedman, 2015)

En términos generales la EM agresiva se caracteriza por desarrollar una discapacidad superior a 4 medida por la escala EDSS en los primeros 5 años de la enfermedad, tener dos o más recaídas sin una recuperación total, demostrar nuevas lesiones en RMN captantes de contraste que no mejoran con el tratamiento, y por último que no haya respuesta a las terapias modificadoras de la enfermedad. Los factores de mal pronóstico presentes desde el inicio de la enfermedad se demuestran en la tabla 1. (Rush et al., 2015)

Tabla 1. Factores que sugieren EM agresiva

Características demográficas

- Sexo masculino
- Edad mayor de 40 años al inicio de la enfermedad
- Afroamericano
- Africano-latinoamericano

Severidad de las recaídas

- Incremento de ≥ 1 punto en la EDSS, cambio de ≥ 2 puntos en cualquier sistema funcional, o un cambio de ≥ 1 en cualquiera de dos sistemas funcionales.
- Necesidad de esteroides
- Necesidad de Hospitalización

Tipo de ataque

- Multifocal
- Recuperación incompleta
- Afectación de la función motora, cerebelosa, esfínteres o alteración cognitiva.

Frecuencia de las recaídas

- Recaídas frecuentes entre los 2 y 5 años primeros de iniciada la enfermedad
- Intervalo corto entre ataques

Curso de la enfermedad

- Acumulación rápida de la discapacidad

Hallazgos en RMN

Al inicio

- Gran carga lesional en T2
- Más de dos lesiones que realzan con Gadolinio
- Presencia de lesiones en T1 (Agujeros negros)
- Atrofia temprana
- Lesiones infratentoriales

En el seguimiento

- Presencia de nuevas lesiones en T2
 - Una o más lesiones nuevas que captan gadolinio
-
-

Fuente: Rush Carolina, et al. (2015)

Elaborado por: Jácome E. (2019)

2.4 Historia de la Esclerosis múltiple

La EM fue considerada a mediados del siglo XIX como una curiosidad neurológica, pero a partir de principios del siglo XX se la reconoció como una causa común de ingreso hospitalario sobretodo en adultos jóvenes. No se conocen datos exactos sobre la EM, pero a partir de los primeros estudios de este padecimiento se le dio una serie de nombres. (Murray, 2005).

Carswell se refirió a ella como un estado de enfermedad peculiar, Cruveilhier la llamó degeneración gris del cordón y por último Jean-Martin Charcot a quién se le atañe la enfermedad y quien la describió por primera vez en 1868, observó durante las autopsias que en los pacientes afectos de esta dolencia se presentaban placas grises dispersas en la médula espinal, tronco encefálico y el cerebro, llamando entonces a la enfermedad esclerosis en placas. (Murray, 2005)

Más tarde en Inglaterra, Moxon la denominó esclerosis insular por la presencia de placas en forma de islotes; En 1899 Church y Peterson consideran que los términos esclerosis múltiple cerebro espinal, esclerosis insular, esclerosis en placa, esclerosis multilocular diseminada cerebro-espinal y la esclerosis espinal eran todos una misma enfermedad. (Murray, 2005) Muchos fueron los términos usados para denominar a la EM, los cuales se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Términos usados para denominar la EM

Esclerosis en manchas o en islas
Esclerosis múltiple del sistema nervioso
Esclerosis multilocular
Esclerosis diseminada
Esclerosis generalizada
Esclerosis en placas
Esclerosis de sustancia blanca
Esclerosis cerebral
Esclerosis espinal
Poli esclerosis
Esclerosis polinésica

Fuente: Murray T. (2005)

Elaborado por: Jácome E. 2019

Gough describió un caso entre 1700 y 1706 de una joven que desarrolló una monoparesia y que progresó por 20 años, con posterior paraparesia. (Murray, 2005) Sir Augustus Frederic C'Eeste, nieto de Jorge III de Inglaterra y sobrino de la Reina Victoria, también sobrellevó una enfermedad por 25 años, caracterizada por alteración visual, parestesias,

ataxia, incontinencia y paraplejía, cuadro que correspondía a la perfección a una EM. (Douglas, 1941)

En 1835 Jean Cruveilhier y Robert Carswell realizan una descripción clínica y anatomopatológica bien detallada de la EM. (Medaer, 1979) En 1979 se reporta el que se cree el primer caso definitivo de EM en el mundo, en Holanda, en una mujer de 16 años de edad que sufrió con la enfermedad aproximadamente 37 años y que para entonces se le atribuyó un origen divino de acuerdo a Grzegorski et al. (Grzegorski & Losy, 2019) En la tabla 3 se reporta a los colaboradores más importantes en la descripción de la EM.

Tabla 3. Principales aportes en EM

Colaborador	Descubrimiento
Ollivier, 1824	Primer caso de MS publicado (1824)
Carswell, 1838	Primera presentación patológica de EM mostrada en un atlas
Frerich, 1849	Características clínicas y epidemiológicas resumidas de la EM
Rokitansky, 1846	Examina con precisión las lesiones de la EM bajo microscopio
Morris, 1868	Primer reporte estadounidense de EM
Bourneville and Guérard, 1869;	Mostró las características clínicas y patológicas de la EM, primero en vincular el deterioro cognitivo a la EM.
Charcot, 1877;	
Guillain, 1955, 1959	
Bramwell, 1903	Epidemiología de la EM
Marie, 188	Presentó 25 casos de EM

Fuente: Grzegorski T, et al. (2019)

Elaborado por: Jácome E. (2019)

2.5 Epidemiología de la esclerosis múltiple

La EM es una enfermedad muy común en países de Europa, Estados Unidos, Canadá, Nueva Zelanda y del sur de Australia, mientras que es rara en Asia, y por mucho tiempo se consideró una enfermedad muy rara en el Trópico Americano y en América Latina (AL), afecta a 2'000.000 de personas aproximadamente en todo el mundo. (Correa et al., 2016; Domínguez et al., 2012)

2.5.1 Prevalencia de la Esclerosis múltiple

La prevalencia de EM a nivel mundial varía de continente a continente, cambiando según sus características geográficas, étnicas y ambientales de la región, demostrándose que mientras más lejos de Ecuador, sea hacia el sur o hacia el norte la prevalencia aumenta, por ende las tasas más altas de la enfermedad se encuentran en países como México,

Argentina, Chile y Uruguay. (Figura 6) (Aguirre-Cruz, Flores-Rivera, De La Cruz-Aguilera, Rangel-Lpez, & Corona, 2011)

Correa et al., publicaron en su artículo Prevalencia de esclerosis múltiple en América Latina y su relación con la migración europea, que en Quito – Ecuador prevalencia estimada es de 5.05 por 100.000 hab, similar a registros de países vecinos como Venezuela y Panamá donde la prevalencia reportada es de 5.26 y 5.24 por 100.000 hab, respectivamente. En tanto que más al sur en Lima existen reportes de 7,6 por cada 100,000 hab. En Buenos Aires las cifras se encuentran entre 18 y 25 casos por cada 100,000 hab. (Tabla 4) (Correa et al., 2016)

Tabla 4. Prevalencia de la EM en AL

País	Prevalencia/100.000
Ecuador (Quito)	5.05
Panamá	5.24
Venezuela	5.26
Perú (Lima)	7.6
Argentina (Buenos Aires)	18-25
Argentina (Córdoba)	88
Chile	5.69

Fuente: Correa et al. (2016)

Elaborador por: Jácome E. (2019)

La ciudad de Córdoba (Argentina) es donde más casos se han reportado de EM, con 88 casos por cada 100,000 hab. (Figura 7) En Chile la prevalencia es de 5.69 por 100.000 hab, en este país en la ciudad de Punta Arenas la prevalencia alcanza los 14/100.000 hab. Países como Uruguay, Argentina y Chile son los países con las prevalencias más altas de Sudamérica, sin embargo ninguna de estas prevalencias supera a las encontradas en Estados Unidos o Europa. (Correa et al., 2016)

En países como Escocia e Irlanda la prevalencia también es muy alta, sobrepasando los 200 casos por 100.000 hab. En Suiza, Dinamarca y Noruega alcanzan los 150 por 100.000 hab, similar a los datos de Estados Unidos y Canadá. (Correa et al., 2016) Nasr et al., en su recopilación de datos reporta que a nivel del medio oriente la prevalencia de la esclerosis múltiple es de 5.1 por 100.000 hab, sea en países asiáticos como Israel, mientras que en república de Chipre las cifras alcanzan los 240 casos. (Nasr et al., 2014)

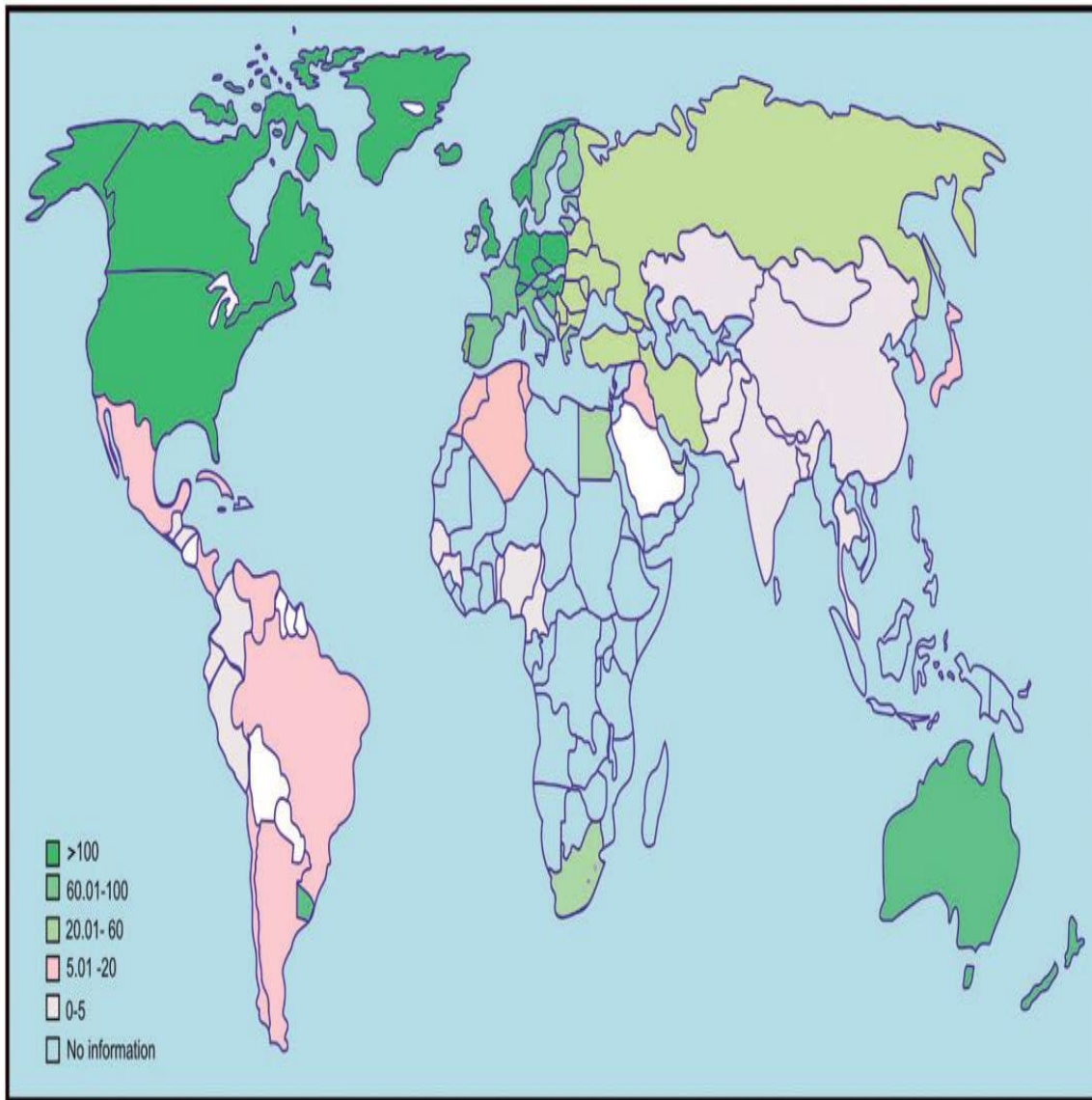


Figura 6. Prevalencia mundial de la EM.

Fuente: Correa, et al. (2016)

En cuanto al género, la bibliografía indica una afectación predominantemente por las mujeres, siendo estas las más afectadas por la enfermedad, con una relación de 3.2:1 por cada hombre; sin embargo la ventaja de las mujeres pese a ser las más afectadas es que el curso de la enfermedad es más benigna durante los años de la enfermedad que en los hombres. (Carretero Ares et al., 2001)

Sadovnicke et al., advierte que la EM es frecuente de 10 a 50 veces más en individuos con familiares portadores de la enfermedad, de manera que en gemelos monocigóticos la prevalencia suele ser de 40%, contrariamente en los dicigóticos la prevalencia es menor con cifras de un 4 a 6%, lo cual es semejante a lo reportado por Riech en el 2016. (Reich et al., 2018; Sadovnick, 2009)



Figura 7. Prevalencia de la EM en América latina y Caribe
Fuente: Correa, et al. (2016)

2.5.2 Incidencia de la Esclerosis múltiple

Domínguez en su estudio que la incidencia de la enfermedad en la ciudad de México ha incrementado debido al mestizaje de la población, ya que se ha observado que la incidencia en población indígena es baja. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) hasta el 2013, existen países donde la tasa de incidencia llega a 10/100.000 hab, mientras que en otros lugares la incidencia es aún desconocida como en nuestro país, donde poco se sabe acerca de esta enfermedad por falta de estudios. (Figura 8) (Domínguez et al., 2012)

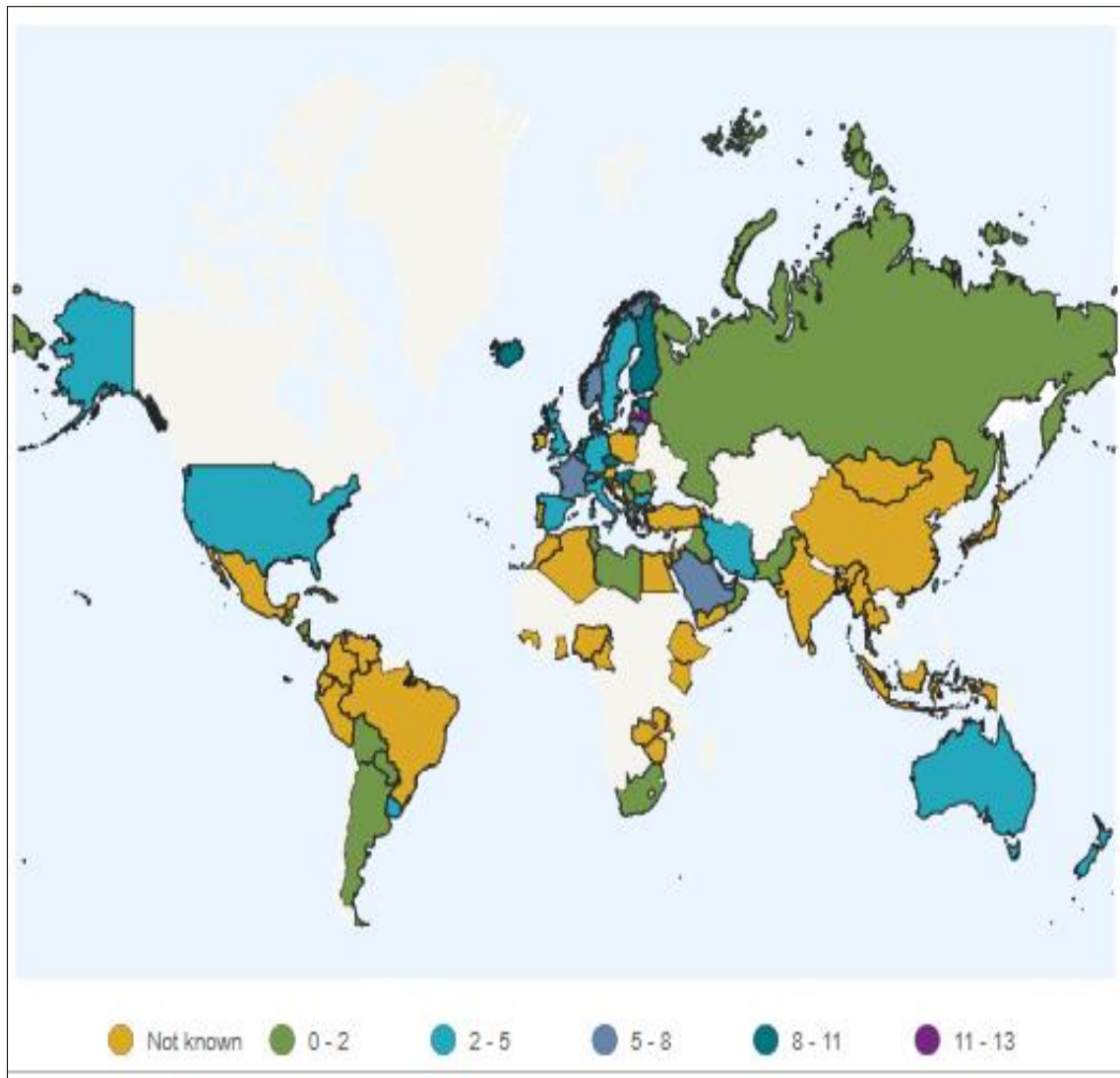


Figura 8. Incidencia Global de la EM
Fuente: Atlas de EM. (2013)

2.5.3 Mortalidad de la Esclerosis múltiple

La evidencia disponible sobre la tasa de mortalidad de la EM no es concluyente, poco se conoce con exactitud, sin embargo Carretero en el 2001, en su actualización estimó para aquella fecha que la mortandad está en torno a 0,35 fallecimientos por cada 10 habitantes al año. (Carretero Ares et al., 2001) La población afectada por EM adquiere un mayor riesgo de muerte temprana que la población general, reduciendo la esperanza de vida entre 7 y 14 años; Los pacientes que debutan con formas progresivas tienen una supervivencia más corta, con un 50% de riesgo de mortalidad. (Scalfari, Knappertz, Cutter, & Scalfari, 2013)

Las causas de muerte relacionadas directamente con la EM son el suicidio, las enfermedades cardiovasculares, respiratorias, infecciosas y tumorales, representando entre el 50 a 75% de los fallecimientos, mientras que la acumulación de discapacidad a largo plazo no constituye una causa de muerte per se. Los pacientes también fallecen por causas no relacionadas con la EM como los traumas o accidentes no intencionales, abarcando entre el 25 al 50%. (Manouchehrinia, Tanasescu, Tench, & Constantinescu, 2015; Scalfari et al., 2013)

En la publicación de Scalfari del 2013 se hace una revisión de 8 estudios de diferente países entre ellos Escocia, Dinamarca, Austria, Estados Unidos etc, donde exponen que la edad promedio de muerte de los pacientes con EM es de 62.2 años. En cuanto que el tiempo promedio de supervivencia desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la muerte es de 37.38 años en los distintos países estudiados. (Scalfari et al., 2013)

Existen factores relacionados con la mortalidad como son ser portador de formas primarias progresivas, afectación del tronco encefálico o cerebelo. Se han descrito reportes no concluyentes sobre la relación del género con la muerte, en varios informes se indica que mayor mortalidad posee el género femenino y en otros el masculino, datos que son un tanto controvertidos, sin embargo el tratamiento temprano reduce la mortalidad notablemente. (Manouchehrinia et al., 2015; Scalfari et al., 2013)

2.5.3.1 Suicidio

El suicidio es la principal causa de muerte en pacientes con EM, ha incrementado notablemente en los últimos años en comparación con la población general, como consecuencia de la depresión desarrollada por el grado de discapacidad que esta atañe. (Scalfari et al., 2013) En el meta análisis de Manouchehrinia se evidencia que los pacientes con EM tienen dos veces más riesgo de cometer suicidio que la población general. (Manouchehrinia et al., 2015) Son pocos los registros reportados sobre los suicidios debido muy probablemente al subdiagnóstico de estos o por encubrimiento de los mismos por tabúes culturales. (Scalfari et al., 2013)

2.5.3.2 Cáncer

El mismo autor Manouchehrinia demuestra que existen datos contradictorios en cuanto a registros de mortalidad por Cáncer, siendo muy variables de acuerdo a los diferentes estudios observacionales realizados, es así que en Noruega y Reino Unido encontraron que la tasa de mortalidad por esta patología ha ido en incremento, mientras que en Dinamarca se registra todo lo contrario, lo cual no se explica muy claramente.(Manouchehrinia et al., 2015)

2.5.3.3 Enfermedad Cardiovascular

En un meta análisis publicado en Neurology en el 2015 se muestra como la enfermedad cardiovascular en pacientes con EM tiene un riesgo de 1.29 veces más de mortalidad en comparación con la población general. De igual manera tiene más riesgo de infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebro vascular, e insuficiencia cardíaca. En cuanto al género, el sexo femenino es el que más mortalidad presenta en comparación con su contraparte masculina en relación a este grupo de enfermedades. (Manouchehrinia et al., 2015)

2.6 Etiopatogenia

La etiología de la EM, aún es desconocida, pero se cree que tiene un origen multifactorial donde participan una serie de desencadenantes ambientales como la exposición a virus como el Epstein Barr, herpes simple tipo 6, el tabaquismo o el déficit de vitamina D, sumada a la susceptibilidad genética de cada individuo. (Kočovská et al., 2017; Vidal-jordana & Montalban, 2017).

Al día de hoy poco se sabe acerca de la patogenia, no está claro el mecanismo por el cual se presenta la enfermedad, sin embargo Swanton et al., exponen como en la EM se daña la mielina y se produce la pérdida axonal en el SNC, daño que se da en dos fases, la primera al inicio del ataque donde hay inflamación peri vascular sujeta por células T y macrófagos, mientras que la segunda fase es el resultado de la primera, encontrándose astrocitosis y cicatrización glial, todos estos eventos son más evidentes en la sustancia blanca que en la gris, donde hay menor infiltración linfocítica. (Swanton et al., 2014)

Galetta describe que existe una alteración de la barrera hemato-encefálica con liberación de citoquinas y quimioquinas de manera temprana, así los antígenos de mielina son

presentados por macrófagos, microglia y astrocitos a las células T, conduciendo a un ataque inmune en el complejo de mielina-oligodendrocito, es así que estos procesos inflamatorios concluyen con la destrucción de la mielina, los axones y las neuronas. (Galetta & Bhattacharyya, 2019) Los oligodendrocitos pueden tornarse disfuncionales incluso sin llegar a morir, causando daño a los tejidos dejando de brindar soporte a los axones. (Reich et al., 2018)

La principal característica de la EM es la síntesis descomunal de anticuerpos dentro del SNC, evidenciada a través de la elevación de BOC o del Índice de inmunoglobulina G (IgG) en LCR. El daño axonal al inicio de la enfermedad está mediado por la inflamación, mientras que en etapas tardías la pérdida axonal continua pese a que la inflamación es menor que en etapas tempranas, incluso si existe una cese de recaídas tanto de manera clínica como radiológica. (Galetta & Bhattacharyya, 2019)

De acuerdo a Yong la destrucción del SNC implica la participación de mecanismos inmunitarios, encontrándose dentro de las lesiones de la EM la presencia de linfocitos B, T, macrófagos y microglia activada, sumada a la elevación de citoquinas inflamatorias en el suero, LCR y cerebro de los individuos con EM, provocando lesiones en los elementos neuronales como se describe en la figura 9. (Yong, 2004)

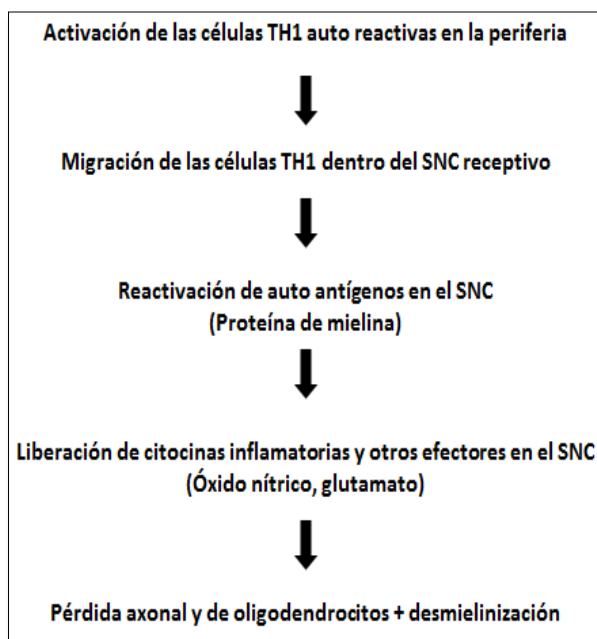
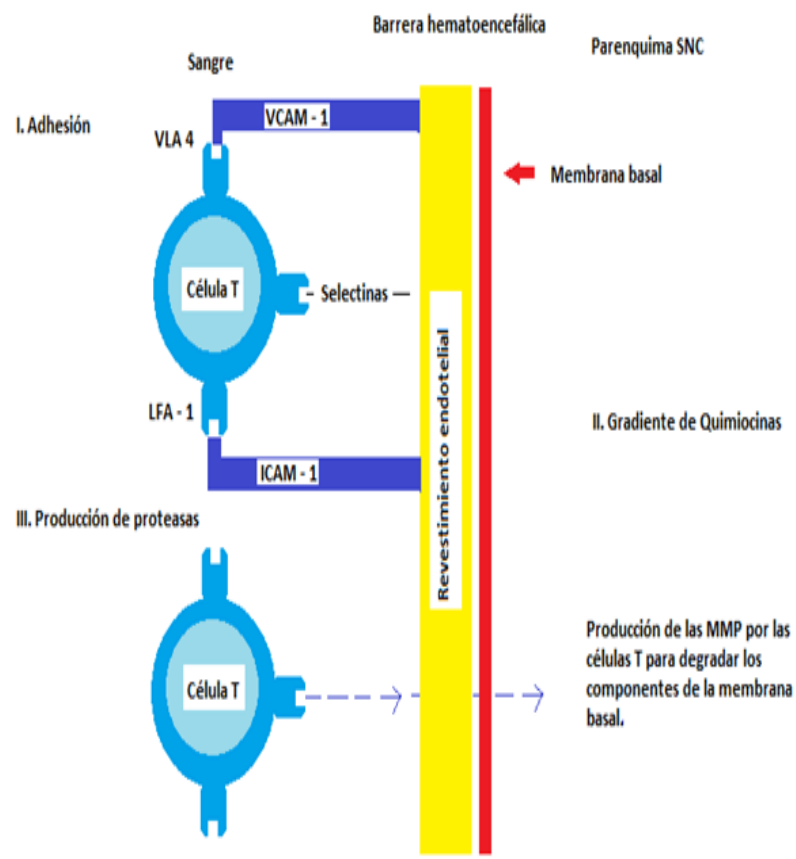


Figura 9. Inmunopatogénesis de la EM

Fuente: Yong V. (2004)

Elaborado por: Jácome E. (2019)

El ingreso de las células T al SNC inicia con el flujo de estas por la sangre para luego adherirse al revestimiento del endotelio mediante moléculas de adhesión que se expresan tanto en las células T como en las células endoteliales. Una vez el leucocito se ha adherido y ha atravesado el endotelio, expresa proteasas para degradar la membrana basal de los vasos sanguíneos y permitir el paso de los leucocitos al SNC. Por último los leucocitos expresan quimioquinas para aumentar la avidéz de estos por las células endoteliales, favoreciendo la direccionalidad de las células al SNC. (Yong, 2004) (Figura 10)



SNC: Sistema Nervioso Central. ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular 1. LFA-1: Antígeno de función leucocitaria 1. VCAM-1: Molécula de adhesión celular vascular 1. VLA4: Antígeno de activación muy tardío 4. MMP: metaloproteasas de la matriz.

Figura 10. Migración de las células T al SNC

Fuente: Yong, V. (2004)

Elaborado por: Jácome E. (2019)

Es por esto que de acuerdo a Yong, en la EM existe una pérdida de tolerancia a diferentes niveles, tanto a nivel celular, a nivel de la barrera hematoencefálica como en el mismo parénquima cerebral, lo que provoca una activación de las células T inactivas autoreactivas, permitiendo un flujo importante de leucocitos al SNC y facilitando la inflamación del mismo. (Yong, 2004)

Se ha descrito en las lesiones de la EM la participación tanto de las células T helper (CD4+) como de las citotóxicas (CD8+). Las células T CD4+ se concentran de manera peri vascular y en las meninges, mientras que las células T CD8+ se distribuyen por todo el parénquima cerebral. (Lassmann, 2014) En los últimos años el papel de los linfocitos B en la EM ha tenido un mayor reconocimiento, sin embargo el mecanismo exacto aún es desconocido de acuerdo a lo reportado por Galetta. (Galetta & Bhattacharyya, 2019)

2.6.1 Neuropatología

El daño provocado a los tejidos por la EM es el resultado de una interacción entre el sistema inmunitario, la glía que involucra a los oligodendrocitos, microglia y astrocitos más las neuronas. (Reich, Lucchinetti, 2018) Se ha demostrado que en la EM hay una desmielinización extensa por la pérdida de mielina rica en lípidos, otorgando a las áreas de desmielinización de la sustancia blanca una apariencia de placas grises. La presencia de lesiones determinadas por pérdida axonal sumada a la desmielinización e inflamación son consideradas en la actualidad como puntos cardinales de la EM. (Yong, 2004)

En la EM se pierde un 30% del volumen cerebral total, con una merma equivalente en el número de neuronas demostrada por histopatología, mientras que por RMN se ha demostrado un desgaste de volumen a nivel de los núcleos caudados, disminución de la corteza cerebral, con un quebranto del metabolismo axonal y neuronal a nivel del locus ceruleus. Esto conlleva a una pérdida axonal con progresión de la discapacidad y por ende a la conversión de una EMRR a una enfermedad progresiva, determinando la evolución natural de la enfermedad como se observa en la figura 11. (Yong, 2004)

Según Lucchinetti en la EM participan varios mecanismos estructurales e inmunológicos en el proceso de la desmielinización, como la participación de macrófagos activados, citoquinas citotóxicas, oxígeno reactivo o especies de nitrógeno, así también como anticuerpos desmielinizantes específicos y componente del complemento activados, pero estos mecanismos de desmielinización son diferentes entre cada fenotipo de la enfermedad y a su vez en sus distintas etapas. (Lucchinetti et al., 2000)

Si bien es cierto que las lesiones de la EM se encuentran predominantemente en la sustancia blanca, Calabrese et al., publicaron en su estudio la existencia de placas en la

sustancia gris, las cuales podrían estar implicadas en la gravedad de la enfermedad. (Calabrese, Favaretto, Martini, & Gallo, 2013) Sin embargo la microglia en la sustancia gris puede limitar el daño cortando las sinapsis disfuncionales que se encargan de expresar proteínas como C1q y C3 pertenecientes a la cascada del complemento. (Reich et al., 2018)

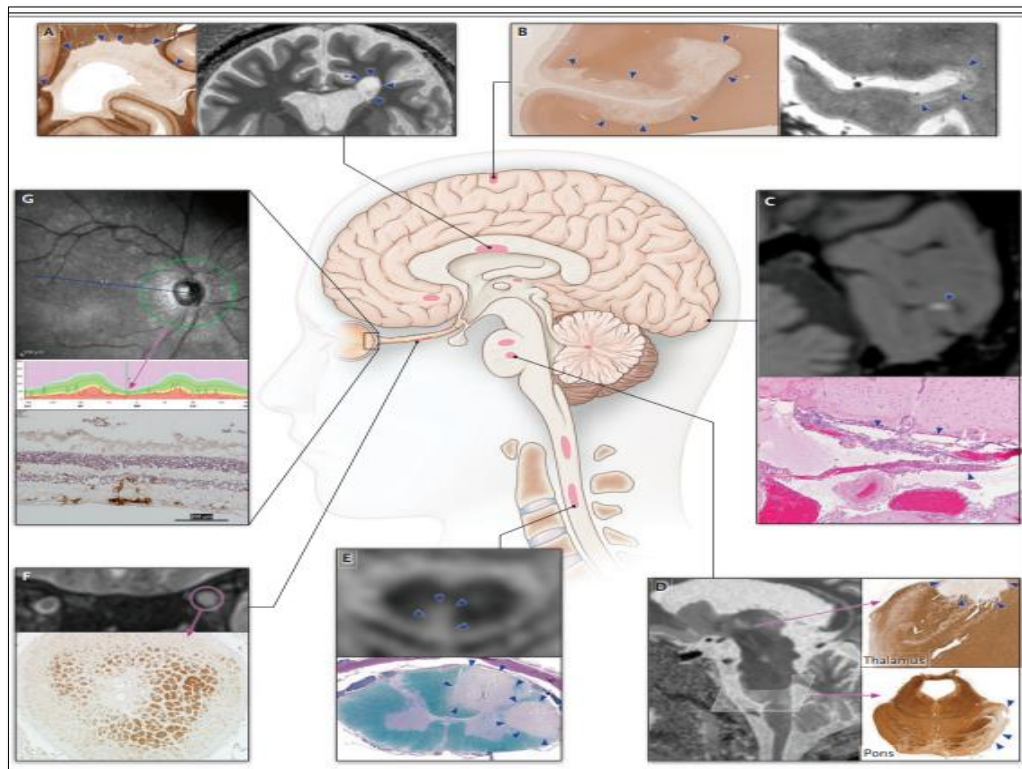


Figura 11. Topografía de las lesiones en EM.
Fuente: Reich D, et al. (2018)

Las lesiones focales de desmielinización, inflamación y reacción glial pueden aparecer en cualquier sitio del SNC. (Figura 12) (Reich et al., 2018) Asimismo se reporta que a más de las lesiones periventriculares puede afectarse el cerebro medio y los pedúnculos cerebelosos, claro está estos últimos con menor frecuencia que las periventriculares. (Calabrese et al., 2013) A menudo se ha asumido que el daño neuronal y axonal continúa en ausencia de inflamación franca o desmielinización, pero Sellebjerg en el 2017, demostró que la desmielinización puede continuar en ausencia de la inflamación. (Sellebjerg et al., 2017)

La desmielinización temprana de la sustancia blanca comprende 3 categorías determinadas por patrones tipo I, II y III. El patrón tipo I posee fagocitos mononucleares

con infiltración peri vascular y parenquimatosa de células T. El patrón tipo II se caracteriza por la presencia de inmunoglobulinas y por depósito del complemento y por último en el patrón tipo III se aprecia apoptosis de los oligodendrocitos que inicia en la porción más cercana del axón. (Reich et al., 2018)

Una vez que se ha superado la fase aguda, una serie de factores que todavía no son bien conocidos en su totalidad, determinan que los axones supervivientes tomen una de las siguientes 3 vías: 1. Remyelinización con una vaina delgada de mielina. 2. Continuar con una inactivación crónica resolviendo la inflamación sin remielinización, o 3. Permanecer en estado de latencia cuando la inflamación y la degeneración de la mielina persisten. Siendo esta última vía la más común en los cuadros progresivos. (Figura 14) (Reich et al., 2018)

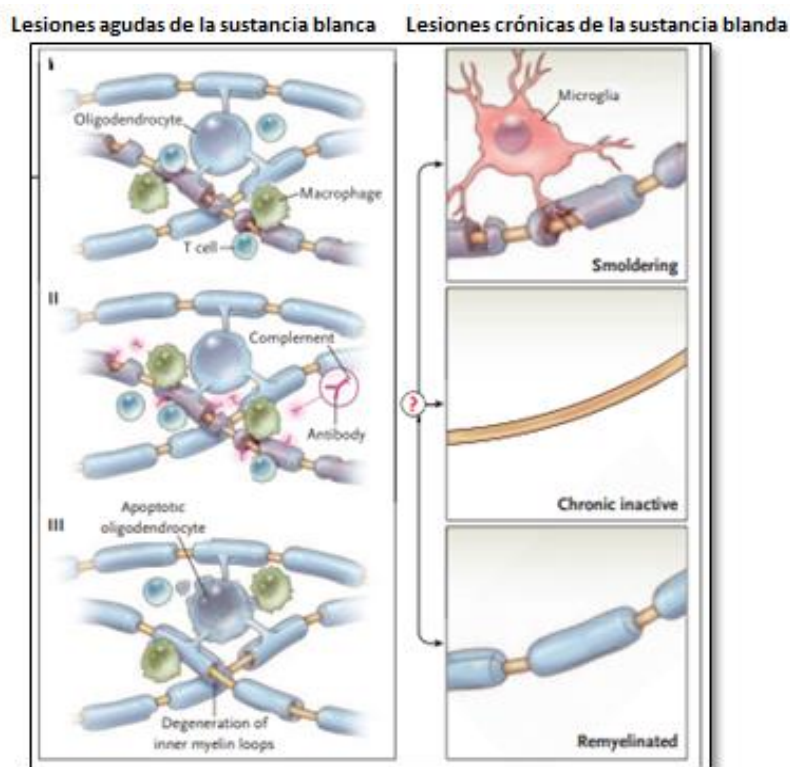


Figura 12. Lesiones en la sustancia blanca.
Fuente: Reich, 2018

2.7 Genética

Estudios realizados en pacientes con EM han identificado más de 200 variedades genéticas que incrementan el riesgo de desarrollar la enfermedad, entre ellos se incluye

el haplotipo HLA DRB1 * 1501 con un Odds Ratio (OR) aproximado de 3. Los alelos genéticos de riesgo están asociados a la vía inmune, de manera que se ha determinado que todos los mecanismos autoinmunes son fundamentales para el desarrollo de la patología. (Reich et al., 2018)

Estudios realizados en Europa, demuestran que en familias con varios casos dentro de las mismas, existe una asociación con el haplotipo HLA clase II DR2 (HLA-DRB1 * 1501-DQA1 * 0102-DQB1 * 0602), y los mecanismos por los cuales el gen DRB1 y los diferentes polimorfismos genéticos influyen en la susceptibilidad de desarrollar EM aún no se encuentran bien esclarecidos hasta el momento. Hasta un 20% de pacientes en estos estudios poseían un familiar también afecto de EM, con un riesgo de desarrollar la enfermedad de 20 a 40 veces más en hermanos de personas con EM, que en la población general. Figura 13. (Green & Waubant, 2007; Reich, Lucchinetti, 2018)

En la revisión de Green, se describe como son pocos los genes investigados que han sido identificados como modificadores de la enfermedad, en cuando se relaciona a severidad de la discapacidad, pronóstico o actividad de la misma. (Tabla 5) También se han logrado identificar genes que no son HLA como los IL-1R, TNF, TGFB, APOE, CTLA4 y CCR5, y que se han visto durante el curso de la enfermedad, pero que todavía se encuentran en proceso de estudio. (Green & Waubant, 2007)

Tabla 5. Genes y asociación con EM

Gen	Cromosoma	Fenotipo
GSTM1	1p13.3	Discapacidad leve
IL-1ra/IL-1 β	2q14.2	Pronóstico favorable
CCR5	3p21-24	Menor recurrencia de actividad, menos frecuencia de EMPP.
OPN	4q21-q25	Mayor riesgo de transformación a formas secundarias, inicia la enfermedad más tarde.
IL-4	5q31.1	Inicio de enfermedad más tardío
HLA	6p21.3	Varia con el fenotipo, desde características leves a severas
CD24	6q21	Retrasa la enfermedad
ESR1		Progresión más alta de discapacidad

Fuente: Green, et al. (2007)

Elaborado por: Jácome E. (2019)

En series de gemelos idénticos se ha visto un riesgo del 20 al 30% aproximadamente de desarrollar esclerosis múltiple, mientras que en gemelos fraternos sean del mismo sexo o

no, el riesgo disminuye notablemente entre el 2 al 5%. El grado de riesgo familiar puede estimarse mediante la relación entre la prevalencia de hermanos y la prevalencia en la enfermedad en la población de acuerdo a lo reportado por Green. (Green & Waubant, 2007)

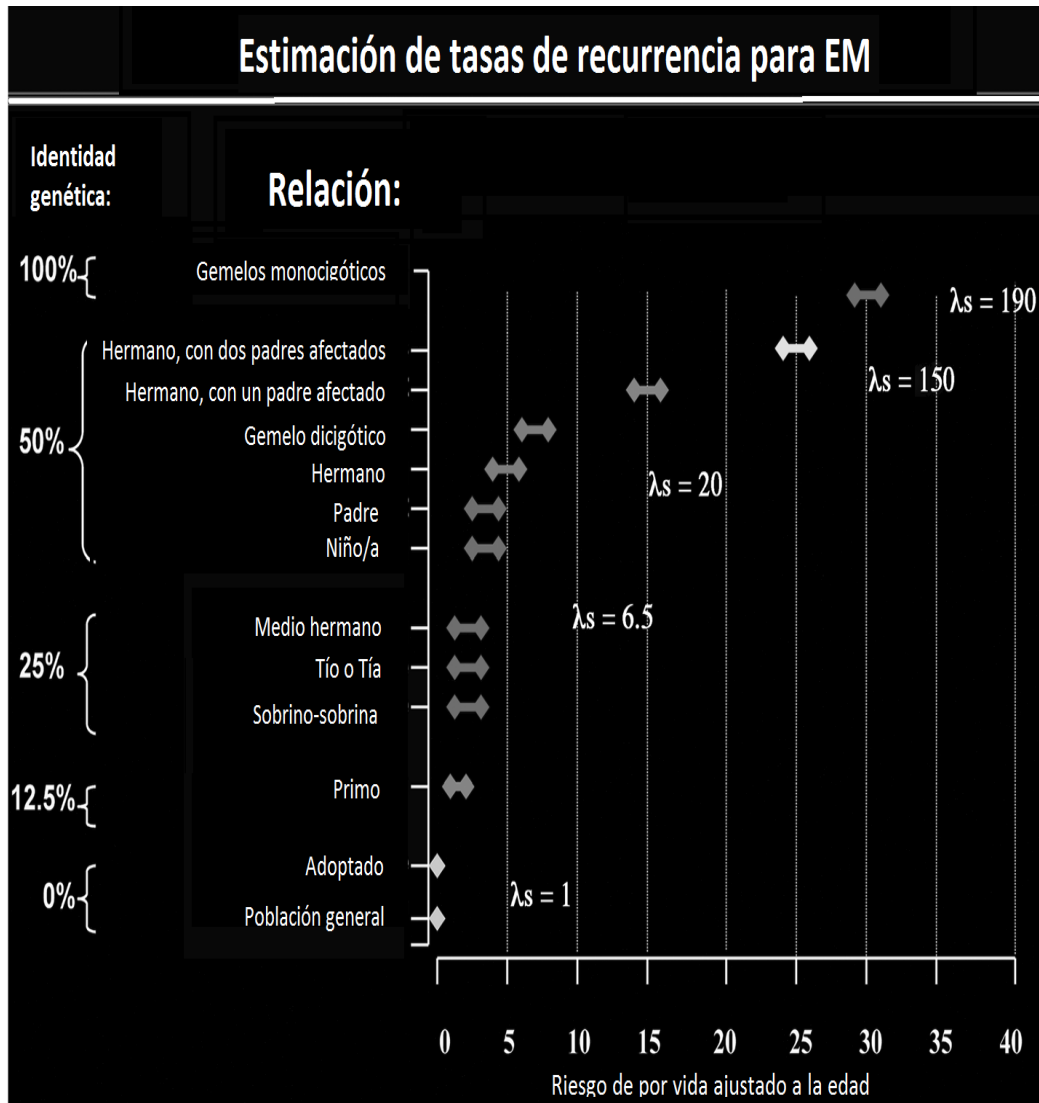


Figura 13. Tasa de recurrencia para EM

Fuente: Green A, et al. (2007)

Elaborado por: Jácome E. (2019)

2.8 Factores de riesgo

La EM posee factores de riesgo que involucra tanto a elementos ambientales, patógenos, tóxicos y genéticos, sin embargo estos últimos aún no han sido validados. Dentro de los factores ambientales está la ubicación geográfica, en relación sobre todo con la exposición a la luz solar y por ende con los valores de vitamina D; En cuanto a los patógenos el más

importante es el virus del Epstein Barr pero existen otros que aún no han sido probados de manera definitiva; Los tóxicos relacionados con la enfermedad son el tabaco, el alcohol, etc.(Reich et al., 2018)

La EM es una enfermedad de climas templados, así las personas que viven en regiones con una latitud superior a 40 grados tiene mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, sin embargo en últimos estudios se ha visto que la latitud ha ido desapareciendo, incrementando la incidencia en países sureños; con cifras semejantes a los países del norte, mientras que los países alrededor de la línea ecuatorial suelen ser de bajo riesgo como lo observado en nuestro país. (Correa et al., 2016; Zuvich, McCauley, Pericak-Vance, & Haines, 2009)

La dieta rica en vitamina D o en carne blanca como el pescado, aparentemente reduce el riesgo de desarrollar EM, sin embargo la evidencia no es concluyente sobre este acápite. (Zuvich et al., 2009) La bibliografía reflexiona que la luz del sol puede ser protectora en esta patología debido a la función inmunorreguladora de la 1,25-dihidroxitamina D₃, que es el metabolito activo de la vitamina según lo reportado por Casetta. (Casetta & Granieri, 2000)

En el estudio de Fitzgerald, se habla como los niveles altos de vitamina D reducen el número de lesiones activas en RMN, sin embargo, esto no se correlaciona con el desarrollo de atrofia cerebral o con la presentación de las manifestaciones clínicas. Es por ello que en el mismo artículo se describe que no existe una evidencia convincente de que el administrar suplementos de vitamina D sea beneficioso para los pacientes con EM, sino más bien puede ser perjudicial por sobredosis de esta vitamina. (Fitzgeradl et al., 2015).

2.9 Factores pronósticos

Al igual que existen factores de riesgo, existen factores pronósticos de la enfermedad, que determinan un mejor o peor curso evolutivo en cada paciente. Algunos de los factores de riesgo se sobreponen a los pronósticos, y de estos últimos dependerá el tipo de tratamiento a iniciarse. Los factores pronósticos abarcan tanto a factores demográficos como el género

y la edad, clínicos, moleculares, y de imagen. Tabla 6.(Correa et al., 2018) En esta tesis se tomará énfasis a los factores clínicos y demográficos.

2.9.1 Factores demográficos

2.9.1.1 Género

Se ha documentado que la EM afecta más frecuentemente al sexo femenino que al masculino, con una relación Mujer/Hombre de 2:1, lo que ha sido establecido desde la década de los 80 y 90. (Sadovnick, 2009) En tanto que Crabtree o Langer, reportan en sus revisiones la existencia de una relación Mujer/Hombre, de 3.2:1. (Crabtree-Hartman, 2010; Langer Gould et al., 2006) Existe la idea de que las mujeres tienen un pronóstico más favorable que los hombres, y por lo tanto la progresión de la enfermedad y la discapacidad es más rápida en el sexo masculino que el femenino. (Crabtree-Hartman, 2010; Sadovnick, 2009)

2.9.1.2 Edad

De acuerdo a lo investigado por Sadovnick la edad máxima promedio de inicio de la enfermedad en las mujeres es de 24 años, mientras que en los varones es de 25.(Sadovnick, 2009) Se han demostrado en varios estudios que el debutar con la enfermedad a edades más avanzadas determina un peor curso de la enfermedad, y por lo tanto un mal pronóstico, como fue demostrado en el estudio de Abbasi. Cierny et al., en su estudio demuestran que el presentar la enfermedad a edades más tardías se relaciona con una progresión más rápida de la discapacidad. (Cierny et al., 2017; Langer-Gould et al., 2006)

2.9.2 Factores clínicos

Existen varios factores clínicos que pueden determinar una mayor actividad de la enfermedad, y por lo tanto también condicionar a una mayor discapacidad, sobre todo durante el primer año de la enfermedad, entre estos tenemos a la topografía neurológica afectada, el tipo de síntomas al inicio de la enfermedad, recuperación de cada ataque, número de recaídas en los 2 primeros años, tiempo entre el primer y segundo ataque, tiempo en alcanzar la discapacidad, tiempo de evolución de la enfermedad y sobretodo el

inicio de terapia modificadora (TME) desde el inicio de la sintomatología. (Confavreux et al., 2003)

Cuando los pacientes con EM poseen 4 o más de estos factores, empeoran clínicamente más que aquellos que tienen menos de este número, llegando a alcanzar más discapacidad, con un EDSS superior a 4, pero una vez que se alcanza un EDSS de 4, el curso se torna independiente de estos factores pronósticos, de manera que de acuerdo al curso que tome la enfermedad en los 5 primeros años, está predecirá el futuro de la discapacidad de cada paciente. (Kantarci & Weinshenker, 2005)

2.9.2.1 Topografía neurológica afectada

Tintoré en su estudio del 2010, refiere que la presencia de al menos 2 lesiones infratentoriales se relaciona con la generación de discapacidad a largo plazo, y el poseer una lesión a este nivel aumenta el riesgo de discapacidad al doble. (Tintore et al., 2010) Los pacientes que inician con una neuritis óptica tienen un bajo riesgo de alcanzar un EDSS de 3 a los 5 o 15 años de acuerdo a Minneboo, en tanto que el tener lesiones a nivel del cordón espinal se relaciona con un riesgo de desarrollar un EDSS de 3 en menor tiempo, hasta 3,5 años. (Minneboo et al., 2004)

La combinación de lesiones ubicadas a nivel infratentorial, en cuerpo caloso y periventriculares, representan un mayor riesgo para alcanzar una discapacidad con un EDSS de 3, como es lo concluido por Minneboo en su estudio, considerándose como predictores de discapacidad a largo plazo. Así también la presencia de lesiones a nivel infratentorial puede estar relacionada con la presencia de lesiones a nivel medular. (Minneboo et al., 2004)

La presencia de lesiones medulares en pacientes con síndrome clínicamente aislado tienen un riesgo de 14.4 veces de convertirse en esclerosis múltiple definida (EMCD) que en aquellos que no tienen este tipo de lesiones, e incluso en aquellos con EMCD la presencia de lesiones a nivel medular mostrarán una segunda recaída en un período de tiempo más corto, de aproximadamente 2 años o menos, que aquellos que no las tienen, con un Hazard Ratio (HR) de 51.38. (Sombekke et al., 2013)

La presencia de lesiones en el tronco cerebral, tienen un peor pronóstico en comparación con las lesiones localizadas a nivel del cerebelo, según lo reportado por Tintoré. Así como también las lesiones localizadas sea en el tronco cerebral o médula espinal evidenciadas al inicio de la enfermedad se asociaron con mayor frecuencia de recaídas en estas mismas áreas (HR: 3). (Tintore et al., 2010)

2.9.2.2 Tipo de síntomas al inicio de la enfermedad

Los síntomas con los que debute el paciente al inicio, determinarán un mejor o peor pronóstico, de acuerdo a lo encontrado por Kantarci. Es así que el debutar con una neuritis óptica o con síntomas sensoriales puros representa un mejor pronóstico, en comparación con aquellos pacientes que inicien con síntomas motores, cerebelosos, alteración de esfínteres, o poli sintomáticos por afectación multifocal, que alcanzarán en un menor tiempo mayor discapacidad y con un peor pronóstico. (Kantarci & Weinshenker, 2005; Swanton et al., 2014)

Los pacientes que debutan con neuritis óptica tienen un menor riesgo de alcanzar un EDSS de 3.0 según el estudio realizado en España por el grupo de Tintoré. (Tintoré M, Rovira A, Otero R, 2015) En tanto que los pacientes con Síndrome clínicamente aislado que debutan con síntomas motores, tienen un riesgo de progresión secundaria de 2 veces más que aquellos que presentan únicamente síntomas sensitivos, y por ende tienen un mayor riesgo de confinarse a una silla de ruedas después de 25 años de inicio de la enfermedad. (Langer-Gould, Popat, Huang, Cobb, Fontoura, Gould, 2006; Swanton et al., 2014)

2.9.2.3 Recuperación de los ataques

Eriksson concluye que las recaídas que remiten por completo tienen un mejor pronóstico que aquellos pacientes que no presentan recuperación total de los mismos, así como también la progresión de la enfermedad era menor en los pacientes que presentaban una remisión completa de los síntomas, en comparación de los que no. (Eriksson et al., 2003) La recuperación incompleta de los síntomas en el primer ataque es un predictor muy fuerte de mal pronóstico como ha demostrado Langer o Bergamaschi en sus estudios. (Bergamaschi, Berzuini, Romani, & Cosi, 2001; Langer-Gould et al., 2006)

2.9.2.4 Número de recaídas o ataques.

La alta frecuencia de ataques en los primeros años de la enfermedad es un factor de mal pronóstico de acuerdo a lo observado por Kantarci, lo que determina que alcancen scores de EDSS de 4 o más. (Kantarci et al., 1998) Spelman indica que varios estudios han demostrado que los pacientes que presentan su primer síntoma clínico a una edad más joven tienen un mayor riesgo de presentar más recaídas durante el curso de su enfermedad, de manera que pueden alcanzar una discapacidad a una edad más temprana. (Spelman et al., 2017)

También se habla de que el número de lesiones cerebrales se asocia con el número de recaídas, así la presencia de al menos 1 lesión cerebral se asoció con 1.24 veces más riesgo de recaídas, mientras que 3 o más lesiones se asociaron con 1.68 veces más de riesgo, en comparación con la ausencia de lesiones. La presencia de lesiones a nivel infratentorial o yuxtacortical se asoció también con 1,21 veces más de riesgo de tener nuevos eventos desmielinizantes. (Spelman et al., 2017)

La presencia de BOC en LCR se considera como un factor predictivo autónomo de un menor tiempo entre las recaídas en la enfermedad, mientras que el inicio de las terapias modificadoras de la enfermedad se consideran por sí solas como un factor protector, es decir mientras más temprano se inicie el tratamiento se evitarán las recaídas y por ende se reduce el riesgo del desarrollo de discapacidad. (Spelman et al., 2017)

En el estudio de Eriksson, los pacientes que presentaron 5 o más ataques en los primeros 5 años de la enfermedad, tuvieron un riesgo 2.2 veces mayor de presentar progresión a los 25 años de la enfermedad, en comparación con aquellos que tuvieron menos de 5 ataques. De igual manera se demostró que la alta frecuencia de recaídas tiene un riesgo de 2.8 veces más de llegar a silla de ruedas en el lapso de 25 años. (Eriksson et al., 2003)

Ebers afirma en su estudio, que el presentar un solo ataque durante los 2 primeros años de enfermedad se asoció con alcanzar un EDSS de 3 a los 13 años y de un EDSS de 6 a los 20 años, mientras que el presentar 5 o más ataques en este mismo período se relaciona con un tiempo más corto para alcanzar un EDSS de 3 y 6 (2.9 y 7 años respectivamente). (Ebers, 2005)

Lublin et al., en su revisión del 2003, basándose en el estudio publicado por Weinshenker en 1989, describe como las exacerbaciones que presente el paciente durante su primer año de enfermedad posterior al diagnóstico, tienen un valor predictivo muy importante y poderoso en relación a la discapacidad futura que pueda tener el individuo, tomando en consideración los niveles más bajos de discapacidad iniciales medidas por el EDSS. (Lublin, Baier, & Cutter, 2003; Weinshenker et al., 1989)

2.9.2.5 Tiempo entre el primer y segundo ataque

La edad más temprana al inicio del Síndrome clínicamente aislado en conjunto con puntuaciones iniciales de EDSS altas o superiores a 4, fueron predictores clínicos de menor tiempo entre el primer y el segundo ataque, determinando un peor pronóstico. Otro factor predictor importante de menor tiempo entre el primero y segundo ataque es la presencia de una lesión cerebral captante de contraste de acuerdo a Spelman. (Spelman et al., 2017) El tiempo más prolongado entre el primer y segundo ataque reduce el riesgo de desarrollar discapacidad a largo plazo, de acuerdo a Langer. (Langer-Gould et al., 2006)

2.9.2.6 Tiempo en alcanzar la discapacidad

El tiempo en alcanzar la discapacidad entre los pacientes varía de unos a otros. Según los reportes de Eriksson, los pacientes que consiguen una escala de EDSS de 3 luego de un intervalo de tiempo más corto desde que empezó la enfermedad hasta que alcanzan este valor, presentan un intervalo de tiempo también corto en alcanzar una discapacidad con un EDSS de 6. (Eriksson et al., 2003)

2.9.2.7 Tiempo de evolución de la enfermedad

Kantarci, et al. demuestran como el curso de la enfermedad determina un mejor o peor pronóstico, sumado a otros factores. En la EM “benigna” demostró que el permanecer funcional en todos los sistemas neurológicos luego de 15 años de iniciada la enfermedad, se relaciona con una enfermedad estática, no progresiva y sin acumulación de discapacidad, lo que es contrario cuando se presentan alteraciones neurológicas y a menor tiempo. En este estudio turco que duró 15 años, se reportó que uno de cada 3 individuos que iniciaron con un EDSS de 3, lo mantuvo durante 10 años. (Kantarci et al., 1998)

2.9.2.8 Terapia modificadora de la enfermedad

El inicio de las terapias modificadoras de la enfermedad en pacientes con EM reduce la frecuencia de los ataques así como la severidad de los mismos. (Kantarci et al., 1998) De acuerdo a Spelman, el inicio de las TME mejoran un 42% el tiempo entre el primer y segundo ataque, es decir el intervalo de tiempo es mayor entre uno y otro ataque, en comparación con pacientes que no reciben tratamiento. (Spelman et al., 2017) De igual manera de acuerdo a Tintoré, el tratar a los pacientes antes de que se presente un segundo ataque, se asocia con un menor riesgo de desarrollar en un futuro una discapacidad moderada. (Tintoré et al., 2015)

Tabla 6. Factores pronósticos de la EM

Factor	Buen pronóstico	Mal pronóstico
Edad	< 40 años	> 40 años
Sexo	Femenino	Masculino
Etnia	Caucásica	Afroamericana
Inicio	Unifocal	Multifocal
Síntoma	Sensorial aislado (Neuritis óptica)	Afectación del sistema eferente (Motor, cerebelar)
Recuperación	Completa del ataque	Parcial o nula del ataque
Recaídas	Intervalo largo entre recaídas	Alta tasa de recaída en los dos primeros años
Discapacidad	Sin discapacidad después de 5 años	Discapacidad después de 5 años
RMN	RMN normal/carga lesional baja	RMN anormal con gran carga lesional
Ubicación de las lesiones	Sin lesiones en fosa posterior y médula espinal	Con lesiones en fosa posterior y médula espinal
Atrofia cerebral	No	Si
BOC	Negativas	Positivas
Vitamina D	Niveles normales	Niveles bajos
Neurofilamentos (NFL)	Niveles normales	Niveles altos
Tabaquismo	No	Si

Fuente: Correa, et al. (2018); (Correale, et al (2014)

Elaborado por: Jácome E. (2019)

2.10 Medición de la Discapacidad

La inhabilidad de los pacientes portadores de EM se mide con la Escala del estado de discapacidad expandida de Kurtzke (EDSS) (Anexo 1), con el fin de evaluar la discapacidad acumulada en el tiempo. (Swanton et al., 2014) Esta escala fue introducida en 1955 por Kurtzke y luego modificada y publicada en 1983 (D'Souza et al., 2017;

Kurtzke, 2015) y está compuesta por valores que van desde el cero hasta el diez, y con intervalos de separación entre ellos de 0.5, siendo el cero como normal y el 10 muerte. (Vidal-jordana & Montalban, 2017; Zurawski et al., 2019)

La escala del EDSS es considerada el Gold estándar para medir la discapacidad y progresión de la enfermedad, posee tres rangos divididos de acuerdo a la severidad de la enfermedad, el intermedio si el EDSS está entre 1 a 3, moderado si está entre 3 a 5, y severo si el EDSS supera al 6, y a su vez este se divide si necesita asistencia para caminar con un EDSS entre 6 a 8.5 y si se encuentra en estado de cama con un EDSS ≥ 8.5 . (Polman & Rudick, 2010) (Figura 14)

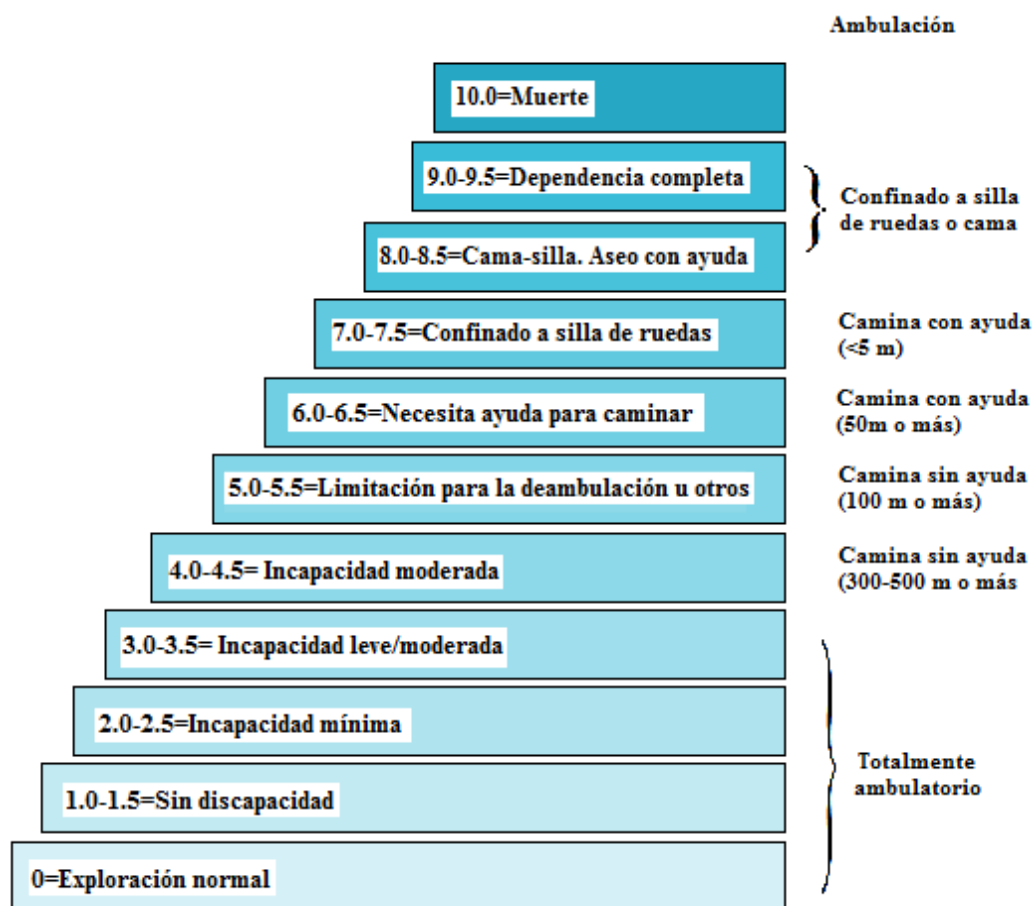


Figura 14. Escala Expandida del estado de discapacidad

Fuente: Domínguez, R. (2012)

Elaborado por: Jácome E. (2019)

Basada en la escala original, en 1990 se desarrolló el sistema Neurostatus, con reglas de calificación específicas para mejorar la sensibilidad y confiabilidad del examen neurológico, y que de igual manera mide los 8 sistemas funcionales de manera individual,

los cuales abarcan: el sistema piramidal, cerebeloso, del tronco encefálico, sensorial, vejiga/ intestino, mental, función visual y marcha. (Zurawski et al., 2019) (Figura 15)

En la revisión de Cohen, et al, las puntuaciones de la escala EDSS de 4 a 7.5, se basan básicamente en la distancia que el paciente puede desenvolverse sólo o con ayuda de dispositivos de asistencia, sin embargo esta escala no evalúa de una manera completa al paciente ya que no toma en cuenta el deterioro cognitivo que pueden presentar los pacientes con esclerosis múltiple. (Cohen, Reingold, Polman, & Wolinsky, 2012)

Lublin en el 2003, refiere que todos los pacientes con EM deben realizarse una evaluación con este score cada 3 a 6 meses ya que en este tiempo se puede medir de manera más objetiva los efectos de las exacerbaciones y la acumulación de la discapacidad provocada, así como también sugiere la realización de este score en el momento de la exacerbación aguda. (Lublin et al., 2003) Sin embargo Cohen confirma que la evaluación a los 6 meses es más confiable que a los 3, pero que este tiempo puede ser variable de acuerdo a la actividad de la enfermedad en cada paciente. (Cohen et al., 2012)

Criterios de EDSS	
<p>1. Función piramidal 0= Normal 1= Signos anormales, sin discapacidad 2= Discapacidad mínima 3= Paraparesia leve o moderada, hemiparesia o monoparesia graves 4= Paraparesia o hemiparesia moderadas, cuadriparesia moderada o monoplejía. 5= Paraplejía, hemiplejía o cuadriplejía marcada 6= Cuadriplejía</p> <p>2. Función cerebelosa 0= Normal 1= Signos anormales, sin discapacidad 2= Ataxia leve 3= Ataxia moderada de tronco o miembros 4= Ataxia grave en todos los miembros 5= Incapaz de realizar movimientos coordinados debido a la ataxia.</p> <p>3. Función tronco cerebral 0= Normal 1= Sólo signos 2= Nistagmo moderado u otra discapacidad leve 3= Nistagmo grave, debilidad extraocular marcada o discapacidad moderada de otros pares craneales 4= Disartria marcada 5= Incapacidad para deglutir o hablar</p> <p>4. Función sensitiva 0= Normal 1= Disminución de la sensibilidad vibratoria en 1 o 2 miembros 2= Disminución leve de sensibilidad táctil/ dolorosa o posicional y/o disminución moderada de la sensibilidad vibratoria en 1 o 2 miembros o disminución de la sensibilidad vibratoria (o grafíestesia) aisladas en 3 o 4 miembros.</p>	<p>3= Disminución moderada de sensibilidad táctil/ dolorosa o posicional y/o disminución moderada de la sensibilidad vibratoria en 1 o 2 miembros o disminución en 3 o 4 miembros o disminución leve de la sensibilidad táctil o dolorosa y/o disminución moderada de todas las sensibilidades en 3 o 4 miembros. 4= Disminución marcada de sensibilidad táctil/ dolorosa o posicional aislada o combinada en 1 o 2 miembros o disminución moderada de la sensibilidad táctil o dolorosa, y/o disminución grave de la sensibilidad propioceptiva en 1 o más de 2 miembros. 5= Pérdida de sensibilidad en 1 o 2 miembros o disminución moderada de la sensibilidad táctil o dolorosa y/o pérdida de la sensibilidad propioceptiva en la mayor parte del cuerpo por debajo de la cabeza. 6= Esencialmente pérdida de la sensibilidad por debajo de la cabeza</p> <p>5. Función Intestino/Vejiga 0= Normal 1= Leve alteraciones urinarias o retención de heces 2= Retención urinaria moderada/urgencia/ retención de heces u orina / incontinencia urinaria 3= Incontinencia urinaria frecuente 4= Necesidad de sondaje vesical constante 5= Pérdida de la función vesical 6= Pérdida de la función vesical o intestinal</p> <p>6. Función visual 0= Normal 1= Escotoma con agudeza visual 20/30 2= Agudeza visual 20/30 y 20/50 3= Escotoma grande. Agudeza visual entre 20/60 y 20/90 4= Agudeza visual 20/100 y 20/200 5= Agudeza corregida menos de 20/200 6= Grado 5, agudeza visual máxima del mejor ojo 20/60 o menos</p> <p>7. Estado mental 0= Normal 1= Alteración del estado de ánimo. 2= Deterioro mental leve 3= Deterioro mental moderado 4= Deterioro mental marcado 5= Demencia o síndrome cerebral c'ronico</p>

Figura 15. Escala expandida de discapacidad (EDSS)

Fuente: Carretero, J. (2001)

Elaborado por: Jácome E. (2019)

2.11 Diagnóstico de la EM

El diagnóstico de la EM se basa en la combinación tanto de criterios clínicos, imagenológicos y de laboratorio, conocidos en conjunto como los Criterios de McDonald, los cuales han ido evolucionando desde el 2001, con varias revisiones hasta los actualizados en el 2017, (Thompson et al., 2018) (Tabla 7) ya que anteriormente se aplicaban únicamente los criterios clínicos y de LCR según lo propuesto por Poser antes del advenimiento de la resonancia magnética (RMN), publicados en 1983. (Milo & Miller, 2014) (Tabla 8)

Tabla 7. Criterios de McDonal 2017.

	Número de lesiones con evidencia clínica objetiva	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM
≥ 2 ataques clínicos	≥ 2	Ninguno
≥ 2 ataques clínicos	1 (Evidencia histórica clara de un anterior ataque, que involucra una lesión en una ubicación anatómica distinta)	Ninguno
≥ 2 ataques clínicos	1	Diseminación en espacio demostrada por un ataque clínico adicional, implicando un diferente sitio del SNC o por RMN
1 ataque clínico	≥ 2	Difusión en el tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por RMN, o demostración de BOC específicas en LCR
1 ataque clínico	1	Difusión en el espacio demostrada por un ataque clínico adicional, implicando un sitio diferente del SNC o por RMN. Y diseminación en el tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por RMN o demostración de BOC específicas en LCR.

Fuente: Thompson, et al. (2018)

Elaborado por: Jácome E. (2019)

Tabla 8. Criterios de Poser

	Ataques	Lesiones clínicas		Lesiones paraclínicas	BOC o Elevación IgG
EM clínicamente definida	2	2			
	2	1	y	1	
EM definida por soporte de laboratorio	2	1	o	1	+
	1	2			+
	1	1	y	1	+

EM probable clínicamente	2	1		
	1	2		
	1	1	y	1
Probable EM soportada por laboratorio	2			+

Fuente: Milo, et al. (2014)

Elaborado por: Jácome E. (2019)

2.11.1 Manifestaciones clínicas

La EM tiene una serie de manifestaciones clínicas que varían acorde al área anatómica afectada, estas difieren si la afectación es a nivel del nervio óptico, tronco encefálico, hemisferios cerebrales, cerebelo o cordón medular, incluso puede presentar otro tipo de manifestaciones clínicas inclusive neuro-psiquiátricas con alteración cognitiva, depresión, fatiga, etc. (Vidal-jordana & Montalban, 2017) (Tabla 9)

Tabla 9. Manifestaciones clínicas de la EM

Nervio óptico	Dolor ocular unilateral Pérdida de la visión unilateral
Cordón espinal	Hemiparesia/Monoparesia/Paraparesia Hipoestesia/Disestesias/Parestesias Disfunción de esfínteres: Urinario o fecal
Tronco encefálico	Diplopía Disfagia Parálisis facial
Cerebelo	Vértigo Ataxia Dismetría Temblor postural
Hemisferio cerebrales	Hemiparesia Facio braquio crural Hemihipoestesia Facio braquio crural
Otras manifestaciones	Síntomas paroxísticos: Lhermitte Espasmos dolorosos Espasticidad Dolor neuropático (Neuralgia del trigémino) Fatiga Deterioro cognitivo Depresión Crisis convulsivas Disfunción sexual Anorgasmia

Fuente: Vidal A. (2017)

Elaborado por: Jácome E. (2019)

2.11.2 Laboratorio complementario

Al cuadro clínico sospechoso de EM se pueden añadir otros estudios complementarios para incrementar la probabilidad de diagnóstico, o para definir el riesgo de desarrollar una EM definida, sobre todo si no cumple o hay duda de los criterios de McDonald del 2017. Dentro de estos biomarcadores se encuentran la utilización de las BOC, quimoquinas, Neurofilamentos, etc. (Teunissen, Malekzadeh, Leurs, Bridel, & Killestein, 2015)

Estos biomarcadores se pueden realizar tanto en sangre como en LCR y pueden ayudar al diagnóstico temprano e incluso predecir la conversión de un Síndrome clínicamente aislado a una EM definida, pero también pueden auxiliar en el diagnóstico diferencial con otras patologías inflamatorias del SNC. Se conoce también que por lo pronto no existen marcadores que permitan diferenciar los distintos subtipos de la EM, así como tampoco su estadificación. (Stangel et al., 2013; Teunissen et al., 2015)

2.10.2.1 Análisis recomendados de rutina en LCR

El análisis del LCR tiene como objetivo confirmar el diagnóstico de la EM, y al mismo tiempo realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías que pueden afectar al SNC. Para esto, Stangel recomienda en su revisión el estudio de varios parámetros dentro del LCR, considerados como rutinarios e importantes en el estudio de esta patología. (Tabla 10) (Stangel et al., 2013)

Tabla 10. Estudios rutinarios de LCR

Contaje leucocitario: Máximo 2 horas posterior a la Punción lumbar (PL)

Citología de LCR (Tinción Giemsa)

Albúmina en LCR (Relación sérica por nefelometría)

Niveles de IgG, IgA e IgM medidos por nefelometría

Bandas oligoclonales IgG en LCR y suero (Paralelas)

Anticuerpos para Sarampión, Varicela zoster y Rubéola

Fuente: Stangel M. (2013)

Elaborado por: Jácome E. (2019)

2.11.2.2 Marcadores de inmunidad humoral: Bandas oligoclonales (BOC)

Las bandas oligoclonales son marcadores biológicos tipo IgG - IgM específicas del LCR, y son consideradas como marcadores diagnósticos de inflamación con una sensibilidad

entre el 88 y 94% y una especificidad del 61% para EM. (Teunissen et al., 2015) Se considera que el aumento en la síntesis de IgG en el LCR en relación a la sérica es típico de la EM. (Stangel et al., 2013)

En pacientes con Síndrome clínicamente aislado, la presencia de BOC - IgG indica un mayor riesgo de desarrollar una EM clínicamente definida, independientemente de otros factores de riesgo que el individuo presente. (Arrambide et al., 2018) La presencia de estas no es obligatoria para diagnosticar EM de acuerdo con los criterios de McDonald 2017, sin embargo su presencia se evalúa como parte del diagnóstico. Las bandas tipo IgM son consideradas como marcadores pronósticos y de conversión de un Síndrome clínicamente aislado a una EM clínicamente definida (EMCD), aunque no se ha establecido hasta el momento su valor sobre las IgG. (Teunissen et al., 2015)

De acuerdo a la revisión de Stangel, los pacientes que tienen BOC negativas tienen mejor pronóstico a largo plazo, así como también poseen una menor progresión de la enfermedad en comparación con aquellos individuos con bandas positivas, teniendo estos últimos una evolución desfavorable e incluso con un curso agresivo. (Arrambide et al., 2018; Stangel et al., 2013)

En cuanto al riesgo de desarrollar una EM a partir de un Síndrome clínicamente aislado, la presencia de BOC en pacientes con este Síndrome demuestra un riesgo de hasta 2 veces más de desarrollar la enfermedad en comparación con aquellos que no poseen bandas. En tanto que la asociación de BOC y RMN anormal incrementa el riesgo a 20 veces más de tener EM que en pacientes con resultados negativos. (Arrambide et al., 2018)

2.11.2.3 IgG dirigida contra virus neurotrópicos

La presencia de Anticuerpos para Sarampión, Varicela Zoster o Rubéola (MRZ) en el LCR en pacientes que debuten con una neuritis óptica (N.O) o con un Síndrome clínicamente aislado, son predictores de conversión a una EMCD, encontrándose hasta el 70 a 90% de los pacientes con EM definida, teniendo mayor especificidad que las mismas BOC. Se ha reportado su presencia incluso en ausencia de BOC en LCR. (Stangel et al., 2013)

Teunissen, et al, en su revisión indica que en pacientes con Síndrome clínicamente aislado, la asociación del estudio de los MRZ más la presencia de 2 o más lesiones en RMN, tienen mayor riesgo de conversión a una EM clínicamente definida, por lo que estos marcadores también podrían tener una connotación pronóstica, sin embargo su estudio es técnicamente difícil. (Teunissen et al., 2015)

2.11.2.4 Quimiocina 13 (CXCL13)

La Quimiocina 13, es un atrayente de células B, que se expresa en lesiones agudas, altamente desmielinizantes en la EM, más no en lesiones crónicas o inactivas. Este marcador tiene un contra y es que tiene baja especificidad para el diagnóstico, ya que se ha visto reportado en otros procesos inflamatorios del SNC incluyendo infecciones, sin embargo se ha evidenciado en estudios a partir del 2010, que la presencia de estas en pacientes con Síndrome clínicamente aislado se considera como un biomarcador pronóstico de conversión a una EM definida. (Teunissen et al., 2015)

2.11.2.5 Neurofilamentos (NF)

Los Neurofilamentos forman parte del citoesqueleto axonal, pueden ser estudiados tanto en sangre como en LCR, y la presencia de los mismos indican daño del axón. Se han evidenciado en pacientes con Síndrome clínicamente aislado que han convertido a EMCD, sobretodo en el fenotipo de EMPP, por lo que son considerados más como marcadores de pronóstico de conversión que de diagnóstico. (Teunissen et al., 2015)

2.11.3 Estudios de imagen

El estudio de imagen utilizado para el diagnóstico de la EM, es la RMN, y de igual manera posee ciertos criterios imagenológicos para el diagnóstico de esta patología, estos son los llamados criterios de MAGNIMS propuestos en el 2016 por un grupo de expertos originarios de varios países, entre ellos de Estados Unidos de América, Italia, España, Londres, etc. (Carretero Ares et al., 2001; Filippi et al., 2016)

La RMN se incluyó para el diagnóstico de la EM en el 2001 y para ser considerada como diagnóstica debe cumplir los requisitos de diseminación en espacio (DEE) (Tabla 11) y tiempo (DET) (Tabla 12) con lesiones típicas de la sustancia blanca, (morfología,

distribución, evolución) permitiendo un diagnóstico más temprano y preciso. Las secuencias utilizadas para este fin son las T1, T2, T2 flair y contrastada. (Filippi et al., 2016)

Las lesiones generalmente son ovoideas, de un tamaño mayor a 0.5 centímetros, con una orientación perpendicular al eje largo de los ventrículos, llamadas a estas lesiones típicas como dedos de Dawson, en honor al histopatólogo James W. Dawson, quien las describió en 1916. La presencia de lesiones a nivel subcortical indica afectación de las fibras U, hallazgos que en conjunto incrementan la especificidad diagnóstica de EM. (Bermel & Fox, 2010) (Figuras 16 y 17)

Tabla 11. Criterios de diseminación en Espacio

Al menos una lesión en T2, en 2 de las 4 localizaciones características de la EM:

Yuxtacortical
Periventricular (1 a 3 lesiones para ser consideradas de diagnóstico)
Infratentorial
Médula espinal

Afectación del nervio óptico

Fuente: Filippi M. (2016)

Elaborado por: Jácome E. (2019)

Tabla 12. Criterios de diseminación en Tiempo

- 1) Al menos una lesión nueva en T2 o captante de gadolinio en RMN de seguimiento.
 - 2) Presencia simultánea de lesiones asintomáticas captantes de gadolinio que mejoran y no aumentan.
Lesiones en T1 que no mejoran (Agujeros Negros)
-

Fuente: Filippi M. (2016)

Elaborado por: Jácome E. (2019)

En aquellos pacientes que son portadores de un Síndrome clínicamente aislado, hay que aclarar que de acuerdo a los nuevos criterios de MAGNIMS, las lesiones evidenciadas en RMN que concuerden con un déficit clínico agudo no forman parte de los criterios de DEE y DET, por ende no pueden ser contabilizadas para la demostración de la diseminación. Mientras que las lesiones asintomáticas que realzan al contraste con gadolinio y que no mejoran en el tiempo si son consideradas como criterio para DET. (Filippi et al., 2016)

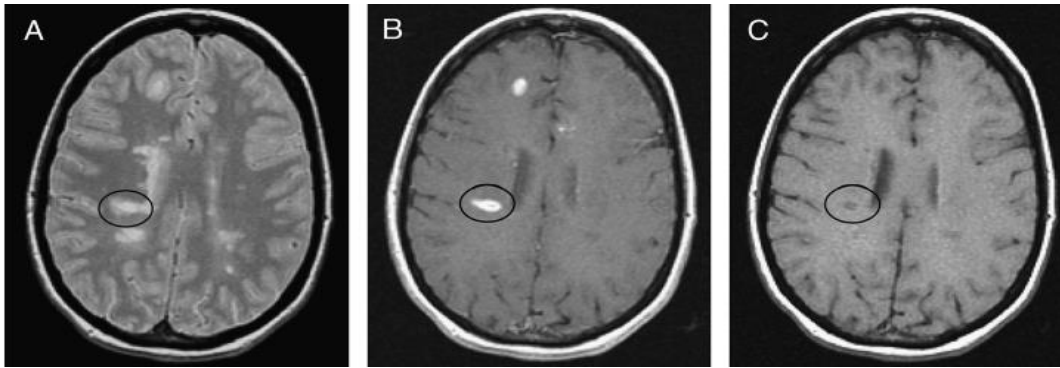


Figura 16. Lesiones características de EM.
 A. T2. B. Post. GAD (+). C. T1 GAD (-).
Fuente: Bermel, R. (2010)

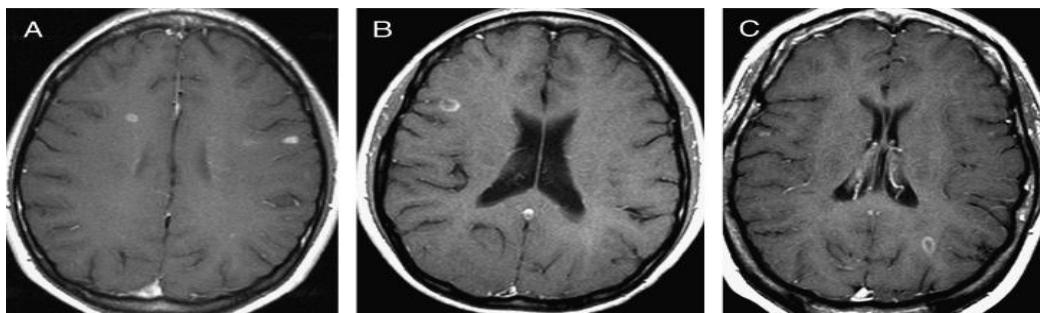


Figura 17. Tipo de lesiones de EM post GAD.
 A. Sólida. B. Anillo Abierto. C. Anillo cerrado.
Fuente: Bermel, R. (2010)

En tanto que en aquellos pacientes que ya tienen un EMRR, tanto las lesiones sintomáticas como asintomáticas sean cerebrales o medulares, si son consideradas como demostrativas para determinar la existencia de diseminación en tiempo y espacio de acuerdo al nuevo consenso del MAGNIMS 2016. La presencia de una lesión a nivel medular en pacientes sintomáticos es casi confirmatoria de una EM, tomando en cuenta que el 40% de las lesiones se encuentran en la región dorso lumbar. (Filippi et al., 2016)

En RMN se habla de lesiones desmielinizantes asintomáticas, consideradas como hallazgos incidentales, estas se conocen como síndrome radiológico aislado (RIS). Este tipo de lesiones aisladas, asintomáticas no se consideran EM, según lo acordado por el consenso. Las 2/3 de los pacientes con RIS presentan nuevas lesiones en RMN de manera asintomática, mientras que el 1/3 restante desarrollará síntomas en el lapso de 5 años. (Filippi et al., 2016) Okuda, describe en el 2009 los criterios para identificar a un RIS en RMN. (Okuda et al., 2009) (Tabla 13)

Tabla 13. Criterios diagnósticos propuestos para RIS

A) Anomalías de la sustancia blanca del SNC que cumplan los siguientes criterios:

1. Focos ovoides, circunscritos, homogéneos, con o sin afectación del cuerpo caloso.
2. Hiperintensidades en T2 > 3mm, que cumplan criterios de Barkof para DEE.
3. Anomalías de la sustancia blanca, no compatibles con patrón vascular

B) No relatos históricos de síntomas clínicos remitentes compatibles con disfunción neurológica

C) Anomalías de la RMN no relacionadas con áreas de funcionamiento social, ocupacional o general.

D) Las anomalías de la RMN no son secundarias a efectos de sustancias o condición médica.

E) Exclusión de lesiones por leucoaraiosis o patología extensa de la sustancia blanca que carece afectación del cuerpo caloso.

F) Las anomalías en RMN no se explican por otras enfermedades.

Fuente: Okuda D. (2009)

Elaborado por: Jácome E. (2019)

2.12 Diagnóstico diferencial de la EM

Existen patologías que pueden confundirse con la EM, de manera que a la EM se la considera como un diagnóstico de exclusión una vez se haya descartado otro tipo de enfermedades del SNC como procesos inflamatorios, vasculitis, enfermedades de depósito, metabólicas, etc. como se demuestra en las tablas 14 y 15. (Domínguez et al., 2012; Vidal-jordana & Montalban, 2017)

Tabla 14. Diagnósticos diferenciales de la EM

Patologías inflamatorias del SNC

Encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA)

Neuromielitis óptica o enfermedad de Devic (NMO)

Mielitis transversa

Síndrome de Susac

Vasculitis primaria del SNC

Síndrome antifosfolipídico

Patologías inflamatorias sistémicas con compromiso del SNC

Vasculitis de pequeño y mediano vaso

Sarcoidosis

Enfermedad de Behcet

Síndrome de Sjögren

Lupus eritematoso sistémico (LES)

Patologías no inflamatorias del SNC

Patología cerebral vascular (Isquemia, CADASIL, neoplasias; linfoma del SNC)

Patología medular (Espondilosis, Siringomielia, malformación vascular)

Enfermedades metabólicas (Leucodistrofias, deficits de vitaminas y metales: Cobre, Zinc)

Enfermedades infecciosas (HIV, HTVL-1, Sífilis; Lyme)

Síndromes genéticos (Neuropatía de Leber, leucodistrodías, etc)

Fuente: Vidal A. (2017), Domínguez R. (2012)

Elaborado por: Jácome E. (2019)

Tabla 15. Diagnóstico diferencial de la EM

	EM	NMO	EMDA	LES	Vasculitis
Clínica	N.O típica Cerebelo Cordón medular Tronco encefálico Afectación de esfínteres	N.O. atípica Mielitis	Encefalopatía aguda rápida y progresiva. Ataxia, hemiparesia, N.O. Crisis convulsivas.	Artralgias, mialgias, rash cutáneo, adenopatías.	Fiebre, pérdida de peso, Queratitis, úlceras bucales
BOC	+ o -	-	-	-	+
LCR	< 5 células	Pleocitosis Neutrófilos, eosinófilos. Virus negativos	Normal	< 5 células	Leve pleocitosis, virus negativos
RMN	Lesiones periventriculares, yuxtacorticales, infratentoriales y medulares (<de 2 segmentos)	Lesiones N.O. Médula espinal (>de 3 segmentos), área postrema. Tronco encefálico y diencefalo.	Lesiones de la misma edad. Múltiples hiperintensidades, bilaterales, asimétricas.	Lesiones longitudinales extensas, infartos corticales, subcortical.	Edema de la pared vascular, con realce de la misma.
Otros	---	Anticuerpos anti Aq A4 (+)		ANA, Anti DNA (+)	PCR, VES, ANCAc y p +.

Fuente: Stangel M. 2013, Luqmani R. 2014, Rivas F. 2016, Filippi. 2016, Correa. 2018, Pohl. 2016, Mekinian, 2016)

Elaborado por: Jácome E. (2019)

2.13 Terapia modificadora de la enfermedad (TME)

Las terapias modificadoras de la EM (TME) llegaron a estar disponibles a nivel mundial a partir de los años 90, con las primeras moléculas llamadas interferones, desde entonces las opciones terapéuticas se han ampliado rápida y notablemente, sobretodo en la última

década. (Correale et al., 2014) Al momento se cuentan con 11 clases de terapias, (Figura 18 y 19) cuyo objetivo es lograr la no evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA), es decir sin recaídas, sin progresión de la enfermedad y sin actividad en RMN. (Giovannoni, 2018)

Fármaco	Vía de frecuencia
Interferón beta 1 A	Subcutáneo 3 veces por semana Intramuscular 1 vez por semana
Interferón beta 1 B	Subcutáneo día por medio
Peginterferón beta 1 A	Subcutáneo cada 2 semanas
Acetato de glatiramer	Subcutáneo 1 vez por semana Subcutáneo 3 veces por semana
Teriflunamida	Oral una vez al día
Dimetil fumarato	Oral dos veces por día
Fingolimod	Oral una vez por día
Natalizumab	Endovenoso una vez por mes
Alentuzumab	Endovenoso dos ciclos separados por un año
Ocrelizumab	Endovenoso cada 6 meses
Cladribine	Oral dos ciclos separados por un año

Figura 18. Terapias modificadoras de la enfermedad.

Fuente: Barboza A. (2018)

Elaborado por: Jácome E. (2019)

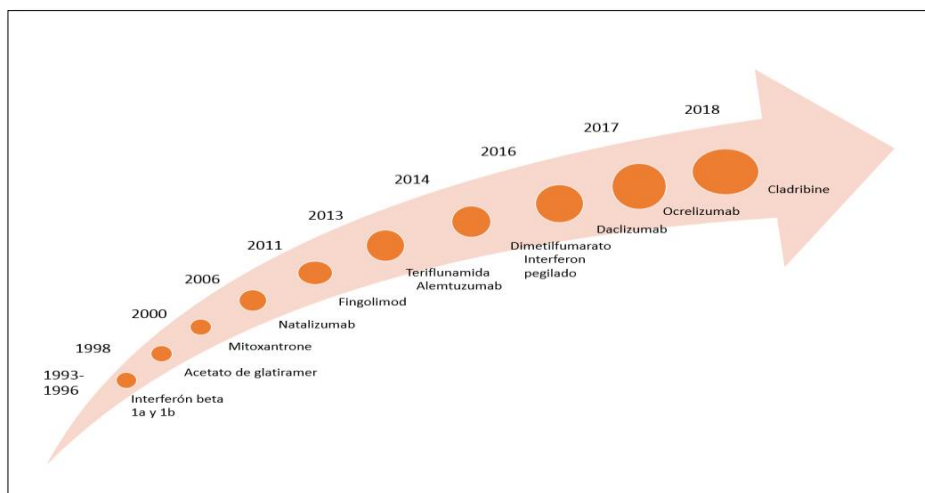


Figura 19. TME utilizadas en la actualidad.

Fuente: Soelberg Sorensen P. (2017)

Elaborado por: Jácome E. (2019)

Las TME más efectivas pueden llegar a suprimir la enfermedad, reducir los síntomas, demorar la presentación de estos, e incluso pueden retrasar la progresión secundaria de la enfermedad, sin embargo como todo medicamento, poseen efectos adversos, secuelas graves o incluso mortales. Estas terapias de acuerdo al lugar que se las utilice se conocen

como terapias de primera y segunda línea, como se las conoce en Europa, lo cual difiere en los Estados Unidos, donde no se usa esta terminología. (Soelberg Sorensen, 2016)

De manera habitual los tratamientos se inician con una terapia plataforma o de primera línea, sin embargo si la enfermedad es activa se puede escalar a terapias de segunda línea, que son más efectivas pero menos seguras que las anteriormente citadas, por lo que la selección del tratamiento para cada paciente es un verdadero desafío para el neurólogo. (Soelberg Sorensen, 2016)

2.13.1 Terapias inyectables

Desde la aparición de los interferones por el año 94, se han desarrollado varias moléculas inyectables, sean para aplicación subcutánea, intramuscular o endovenosa, siendo estos últimos los más novedosos. Además estas terapias varían de acuerdo al mecanismo de acción, aspectos farmacocinéticos, eficacia y seguridad. Todas estas características permiten al médico escoger el mejor esquema para cada paciente. (Barboza, 2018)

2.13.1.1 *Interferón Beta*

Es una citoquina natural que se une a un receptor de las células T. Existen dos formulaciones diseñadas genéticamente, el IFN- β 1a y el IFN- β 1b, que difieren en la composición de aminoácidos y glicosilación, pero que poseen el mismo efecto y reacciones adversas. Suelen administrarse vía intramuscular o subcutánea. Son considerados seguros y terapias de primera línea para EMRR y Síndrome clínicamente aislado. Reduce la presencia de recaídas en un 30%. (Soelberg Sorensen, 2016)

2.13.1.2 *Acetato de Glatiramer*

Es un compuesto de 4 aminoácidos, que induce la proliferación de las células Th2, las que se activan e ingresan al SNC para ejercer un efecto anti inflamatorio. Es considerada terapia de primera línea para EMRR y Síndrome clínicamente aislado. Es de administración subcutánea, con pocos efectos adversos. Reduce las recaídas al igual que los interferones en un 30%. (Soelberg Sorensen, 2016)

2.13.1.3 *Natalizumab*

Es un anticuerpo monoclonal contra la integrina $\alpha 4$ presente en los linfocitos, inhibiendo la migración de los linfocitos hacia el SNC y bloqueando su adherencia a la barrera hematoencefálica. Es el primer anticuerpo aprobado para la EMRR. Es de administración endovenosa, muy eficaz y seguro. Reduce las recaídas en un 68%. Como efecto adverso provoca linfocitosis, hipertransaminasemia y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) causada por el virus John Cunningham (JCV) con frecuencia rara. (Correale et al., 2014; Soelberg Sorensen, 2016)

2.13.1.4 Alentuzumab

Es un anticuerpo monoclonal, de tipo humanizado, actúa contra el CD52 provocando la depleción total de linfocitos y monocitos. Las células B depletadas se empiezan a recuperar a partir de los 7 meses, los linfocitos T CD8+ se recuperan a los 20 meses y los TCD4+ a los 35 meses. De administración endovenosa por 5 días consecutivos con un refuerzo a los 12 meses por 3 días seguidos. Reservado para pacientes con fracaso terapéutico para otras TME. Reduce la tasa anual de recaídas en un 69%, reduce la acumulación de discapacidad en un 72%. El principal efecto adverso es el incremento de infecciones. (Soelberg Sorensen, 2016)

2.13.1.5 Ocrelizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, que actúa contra los linfocitos CD20. Produce citotoxicidad de las células B, mecanismo por el cual aún no queda claro. Su vía de administración es endovenosa. Reduce el número de lesiones captantes de contraste en un 89%. Los efectos adversos informados son las infecciones respiratorias. (Soelberg Sorensen, 2016)

2.13.2 Terapias orales

Las terapias orales debutaron en el 2011 con la creación de fingolimod, a partir de entonces se ha creado varias moléculas más para el tratamiento de la EM. Estas terapias comprenden tanto tratamientos de primera como de segunda línea. Siendo la Teriflunamida o el Dimetil fumarato las de primera línea y Fingolimod de segunda de acuerdo a las denominación norteamericana. (Soelberg Sorensen, 2016)

2.13.2.1 Fingolimod

Es un análogo de la esfingosina-1-fosfato (S1P), por lo que antagoniza a los receptores S1P; una vez se administra el fingolimod este se une al receptor y lo degrada, provocando que los linfocitos que se encuentra dentro del tejido linfoideo queden atrapados en este y no salgan a la sangre periférica. Esta disminución de células T y B reduce la respuesta inflamatoria del SNC. Es el primer fármaco aprobado para la EMRR, y es considerado como de segunda línea. Reduce las recaídas entre un 48 y 55%. (Correale et al., 2014; Soelberg Sorensen, 2016)

Como efectos adversos tiene principalmente a alteraciones cardíacas como bradicardias o bloqueos aurículo-ventriculares, lesiones maculares, pulmonares y hepáticas, además de incrementar el porcentaje de infecciones por la linfopenia causada, y en una proporción muy baja provoca LMP, sin embargo es un medicamento bien tolerado y seguro. (Soelberg Sorensen, 2016)

2.13.2.2 Teriflunamida

Es un metabolito activo de la leflunamida, usada para la artritis reumatoidea (AR). Inhibe a la dihidro-orotato deshidrogenasa, inhibiendo así la proliferación de células B y T autorreactivas, además posee propiedades inmunomoduladoras reduciendo la producción de interleucina 2. Indicada en el tratamiento de la EMRR y Síndrome clínicamente aislado. Reduce las recaídas en un 32 a 36% de acuerdo a la dosis utilizada. Es bien tolerado, y sus efectos son leves y autolimitados e incluyen síntomas gastrointestinales, erupciones cutáneas, elevación de transaminasas. (Soelberg Sorensen, 2016)

2.13.2.3 Dimetil fumarato

Es otra de las terapias orales, considerada como de primera línea, se encarga de reducir la producción y liberación de moléculas inflamatorias, además de favorecer la expresión de factores antioxidantes, que se consideran que protegen al SNC de los radicales libres. Reduce las recaídas en un 50%, así como la progresión de la discapacidad en un 38%. Mejora las lesiones captantes de contraste en un 80 a 90%. Es bien tolerado. Puede causar linfopenia, LMP en pocos casos, síntomas gastrointestinales. (Soelberg Sorensen, 2016)

2.13.2.4 Cladribine

Es un análogo de nucleósido de purina sintético, actúa tanto en la periferia como en el SNC depletando a los linfocitos TCD4+, TCD8+ y las células B CD19+. El trifosfato de cladribina, que es su metabolito activo se acumula en el interior de la célula, provocando una alteración en el metabolismo de la misma, dañando su ADN con la consiguiente apoptosis de la célula. Indicado en EMRR. Se administra vía oral por 8 días seguidos y luego con refuerzos cada 48 semanas. El efecto adverso más frecuente es la infección por herpes zoster. (Giovannoni, 2017)

2.13.2.5 Siponimod

Es un modulador de la esfingosina-1-fosfato, que posee propiedades neuroprotectoras y efectos inmunomoduladores semejantes al fingolimod. Secuestra a los linfocitos T y B dentro de los ganglios linfáticos. Tiene menos efectos adversos, los más frecuentes son cefalea, faringitis e infecciones del tracto urinario. Aprobado para formas secundarias, sobretodo la EMSP. Reduce la progresión de la discapacidad en aproximadamente dos años. Recién aprobado en el 2019. (Gajofatto, 2017)

2.13.3 Vitamina D

La vitamina D es una hormona no esteroide no sintetizada del colesterol, interviene en la neurotransmisión, plasticidad cerebral y es un neuroprotector cerebral. Existen varios estudios como los reportados por Kočovská, en el que se afirma que la vitamina D posee un efecto protector, así las concentraciones séricas altas de vitamina D determina un menor riesgo de desarrollar EM. (Kočovská et al., 2017)

Mientras que el tener niveles bajos de dicha vitamina, podría ser un factor pronóstico en la conversión de un Síndrome clínicamente aislado a una EM clínicamente definida. (Kočovská et al., 2017) De igual manera en la revisión de Correale se manifiesta que el encontrarse bajo una exposición solar frecuente y duradera se relaciona con la baja prevalencia de EM en países latinoamericanos. (Correale et al., 2014)

Sin embargo en el estudio de Stein, del 2011, concluye que no existe ventaja en la administración de vitamina D a dosis altas en comparación con dosis bajas en pacientes

con EM, ya que no modifica la evolución clínica ni radiológica. (Stein et al., 2011) Correale referente a lo indicado en su revisión propone que si bien no existe evidencia de que la vitamina D mejore los resultados clínicos, puede usarse de manera complementaria y recomienda continuar con ensayos sobre el tema. (Correale et al., 2014)

2.13.4 Terapia de células hematopoyéticas

Esta terapia se ha propuesto en el caso de EM refractaria, erradicando las células autoreactivas y reestableciendo la inmunidad del paciente. (Shirani, Okuda, & Stüve, 2016) Está indicada en la EMRR, y produce remisión sostenida de la misma a los 3 años. Sin embargo todavía se encuentra en fase de experimentación, esperando aún definir qué tan segura y eficaz es, comparándola con las otras terapias existentes al momento. (Scolding, Pasquini, Reingold, & Cohen, 2017)

CAPÍTULO III

3.1 MATERIALES Y MÉTODOS

3.2 Problema de investigación

La esclerosis múltiple es una enfermedad que tuvo su origen en Europa en la antigua Escandinavia; su prevalencia en Europa es alta entre 50 a 200 casos por 100.000 habitantes mientras que en América latina es infrecuente con prevalencias que fluctúan entre 1,5 a 38 casos por 100.000 habitantes de acuerdo a la región. (Correa et al., 2016)

América latina es una región con una amplia diversidad tanto climática como étnica. No se han encontrado casos de esclerosis múltiple en poblaciones indígenas, por este motivo, Correa et al, consideran que al tener en Latinoamérica un mestizaje la prevalencia de la enfermedad junto con el comportamiento clínico y de progresión es diferente en nuestra población en relación a lo descrito en poblaciones europeas. (Correa et al., 2016)

Los estudios sobre los factores que predicen tanto la exacerbación como la severidad de la esclerosis Múltiple son limitados a nivel mundial de acuerdo a las investigaciones realizadas por Abbasi en el 2016. (Abbasi et al., 2016) Este tipo de estudios en América latina y sobretodo en nuestro país no se ha realizado, es por ello que es importante la elaboración de los mismos para conocer la realidad en nuestra población.

3.3 Pregunta de Investigación:

¿Cuáles son los factores demográficos y clínicos predictores de discapacidad física en pacientes con síndrome clínico aislado y esclerosis múltiple que acudieron al servicio de Neurología del Hospital Carlos Andrade Marín en el período comprendido entre el año 2005 hasta agosto 2018?

3.4 Objetivos del Proyecto

3.4.1 Objetivo General

Determinar los factores demográficos y clínicos predictores de discapacidad física en pacientes con síndrome clínicamente aislado y esclerosis múltiple que acudieron al servicio de Neurología del Hospital Carlos Andrade Marín en el período comprendido entre el año 2005 hasta agosto 2018.

3.4.2 Objetivos específicos

1.- Describir si el género, edad y síntomas iniciales presentados en pacientes con síndrome clínicamente aislado y esclerosis múltiple inciden en un mayor riesgo de desarrollar discapacidad física igual o mayor a 4 de acuerdo a la Escala Expandida del Estado de Discapacidad.

2.- Establecer el tiempo que lleva en alcanzar una discapacidad física igual o mayor a 4 de acuerdo a la Escala Expandida del Estado de Discapacidad en aquellos pacientes con síndrome clínicamente aislado y esclerosis múltiple que acudieron al servicio de Neurología del Hospital Carlos Andrade Marín desde el 2005 hasta agosto del 2018.

3.- Identificar si el retraso en el tratamiento de los pacientes con síndrome clínicamente aislado y esclerosis múltiple que acuden al servicio de Neurología del Hospital Carlos Andrade Marín desde el 2005 hasta agosto del 2018 es un predictor de desarrollo de discapacidad física igual o mayor a 4 de acuerdo a la Escala Expandida del Estado de Discapacidad

3.5 Metodología

3.5.1 Operacionalización de variables

Tabla 16. Operacionalización de variables					
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	NATURALEZA DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDIDA

DISCAPACIDAD INICIAL Y FINAL	Condición bajo la cual ciertas personas presentan alguna deficiencia física, mental, intelectual o sensorial que a largo plazo afectan la forma de interactuar y participar plenamente en la sociedad	Grado de discapacidad.	Escala de discapacidad extendida de Kurtzke (EDSS) mayor a 4 EDSS menor a 4	Cualitativa nominal Dicotómica	Frecuencias relativas y absolutas, porcentajes.
SEXO	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	Fenotipo	Femenino Masculino	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencias relativas y absolutas, porcentajes
EDAD DE INICIO DE LA ENFERMEDAD	Edad de presentación del primer síntoma de la enfermedad	Años	0 a 19 años 20 a 29 años 30 a 39 años 40 a 49 años >50 años	Categórica	Frecuencias relativas y absolutas, porcentajes.
EDAD ACTUAL	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento.	Años	0 a 19 años 20 a 29 años 30 a 39 años 40 a 49 años >50 años	Categórica	Frecuencias relativas y absolutas, porcentajes.
NEURITIS ÓPTICA COMO PRIMER SÍNTOMA DE LA ENFERMEDAD	Lesión del nervio óptico aislada	Neuritis óptica	SI NO	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencias relativas y absolutas, porcentajes.
TOPOGRAFÍA DE TRONCO CEREBRAL COMO PRIMER SÍNTOMA DE LA ENFERMEDAD	Síntomas en relación a afectación en tronco encefálico de manera aislada	Tronco cerebral	SI NO	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencias relativas y absolutas, porcentajes.
TOPOGRAFÍA SUBCORTICAL	Síntomas en relación a afectación	Lesión subcortical	SI NO	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencias relativas y absolutas, porcentajes.

COMO PRIMER SÍNTOMA DE LA ENFERMEDAD	subcortical de manera aislada				
TOPOGRAFÍA MEDULAR COMO PRIMER SÍNTOMA DE LA ENFERMEDAD	Síntomas en relación a lesión medular de manera aislada	Lesión medular	SI NO	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencias relativas y absolutas, porcentajes.
TOPOGRAFÍA CEREBELOSA COMO PRIMER SÍNTOMA DE LA ENFERMEDAD	Síntomas en relación a lesión cerebelosa de manera aislada	Lesión cerebelosa	SI NO	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencias relativas y absolutas, porcentajes.
TOPOGRAFÍA POLIREGIONAL COMO PRIMER SÍNTOMA DE LA ENFERMEDAD	Síntomas en diversas áreas neuroanatómicas	Poli regional	SI NO	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencias relativas y absolutas, porcentajes.
SÍNTOMAS SENSORIALES PUROS	Manifestaciones sensitivas puras como síntomas de inicio	Sensoriales	SI NO	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencias relativas y absolutas, porcentajes.
SÍNTOMAS MOTORES PUROS	Manifestaciones motoras puras como síntomas de inicio	Motores	SI NO	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencias relativas y absolutas, porcentajes.
RECUPERACIÓN COMPLETA DE LOS SÍNTOMAS	Volver a un estado de normalidad total, posterior a la manifestación de los síntomas	Completa	SI NO	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencias relativas y absolutas, porcentajes.
NÚMERO DE RECAÍDAS DURANTE LOS DOS PRIMEROS AÑOS DE LA ENFERMEDAD	Número de apariciones, recurrencias o empeoramientos de los síntomas neurológicos que duren más de 24 horas.	Número de eventos al año durante dos años	1: 1 2: 2 > 3: 3	Categoría	Frecuencias relativas y absolutas, porcentajes
INTERVALO DE TIEMPO ENTRE EL PRIMER	Tiempo transcurrido desde el primer	Años	< 2 años 2 a 5 años	Categoría	Frecuencias relativas y absolutas, porcentajes

ATAQUE Y EL SEGUNDO	ataque y el segundo		> 5 años		
TIEMPO DE ALCANCE DE LA DISCAPACIDAD	Tiempo de evolución hasta alcanzar una puntuación igual o mayor a 4	Años	< 2 años 2 a 5 años > 5 años	Categórica	Frecuencias relativas y absolutas, porcentajes
TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD	Años de evolución de la enfermedad desde su diagnóstico	Años	Años de padecimiento de la enfermedad	Cuantitativa discreta	Media, mediana, moda, desviación estándar
INICIO DE TRATAMIENTO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD EN EL PRIMER ATAQUE	Inicio de terapéutica posterior al primer evento desmielinizante	Tratamiento	SI NO	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencias relativas y absolutas, porcentajes.

Elaborado por: Jácome, E. (2019)

3.5.2 Población y muestra

3.5.2.1 Población

La población de pacientes estudiada correspondieron a todos los varones y mujeres con edades comprendidas entre los 13 y 72 años de edad que cumplieron los criterios de McDonald 2010 de esclerosis múltiple, que debutaron con síndrome clínico aislado y que acudieron al servicio de Neurología del Hospital Carlos Andrade Marín de la Ciudad de Quito, en el período comprendido entre el año 2005 hasta agosto 2018, los mismos que según el registro de estadística del servicio fueron en una totalidad de 132 pacientes.

3.5.2.2 Muestra

La muestra estuvo constituida por 117 pacientes, por lo que el criterio para la selección de la muestra fue no probabilístico de tipo consecutivo en el que se escogieron aquellos individuos que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio.

3.5.3 Criterios de inclusión

- Pacientes hombres y mujeres con síndrome clínicamente aislado, esclerosis múltiple remitente recurrente y esclerosis múltiple secundaria progresiva que cumplieron los criterios de McDonald 2010 y que debutaron como un síndrome clínico aislado sin importar rango de edad.
- Pacientes que cursaron al menos un año de evolución de la enfermedad
- Pacientes con o sin tratamiento inicial modificador de la enfermedad
- Pacientes de nacionalidad Ecuatoriana

3.5.4 Criterios de exclusión

- Pacientes que carecieron de información completa.
- Pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva
- Pacientes que cursaron con un período de tiempo de evolución de la enfermedad menor a un año
- Pacientes de nacionalidad extranjera

3.5.5 Tipo de estudio

El diseño de estudio que se aplicó fue de tipo descriptivo, retrospectivo.

3.5.6 Procedimiento de recolección de Información

Una vez obtenidos los respectivos permisos tanto del Hospital como de la Universidad, se acudió al servicio de Neurología del Hospital Carlos Andrade Marín, en donde a través del sistema AS-400, se recolectó los datos demográficos y clínicos de los pacientes en un número promedio de 10 historias clínicas por día, los mismos que se anotaron en la matriz de datos en formato Excel. (Anexos 2, 3, 4, 5) Dicha recolección se realizó de lunes a viernes de 15h00pm a 20h00pm.

3.5.7 Aspectos bioéticos

Esta investigación no involucra ningún tipo de intervención experimental con los pacientes del estudio, de manera que no implica ningún riesgo para estos o la investigadora.

3.5.7.1 Propósito

Se busca determinar cuáles son los factores de mal pronóstico asociados a discapacidad física en pacientes con esclerosis múltiple, en el servicio de Neurología del Hospital Carlos Andrade Marín durante los meses de Enero y Febrero del 2019, con fines únicamente investigativos.

3.5.7.2 Confidencialidad de la información

Con el fin de proteger la confidencialidad de los pacientes, los nombres serán codificados, y se garantizará el resguardo de la información para evitar la violabilidad de los derechos de cada paciente. Todos los datos serán manipulados únicamente por la autora.

3.5.7.3 Consentimiento informado

No requiere

3.5.8 Plan de análisis de datos

Una vez recolectados los datos de los pacientes en una base en formato Excel, se procedió a extrapolarlos en el sistema estadístico SPSS versión 24.0

3.5.8.1 Análisis Descriptivo

Para las variables cualitativas se describieron las frecuencias relativas y absolutas, así como también porcentajes, y se usaron como gráficos al diagrama de barras o diagramas de sectores.

Para las variables cuantitativas se describió la media, mediana y moda. Para las variables discretas se usó como gráficos al diagrama de barras y para las variables continuas se usó los histogramas o polígonos de frecuencias.

3.5.8.2 Análisis Bivariado

Para el análisis Bivariado se realizó el método de Kaplan Meier para estimar la supervivencia de la cohorte de pacientes.

3.5.8.3 Análisis Multivariado

Para el análisis Multivariado se aplicó el método de regresión de Cox para definir si se produce o no un efecto y el tiempo en que se producirá éste. La medida de asociación entre los factores de exposición y el efecto se analizó con el Hazard Ratio (HR).

CAPÍTULO IV

4.1 ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

En este capítulo se describe los resultados de la información recolectada de los pacientes con Esclerosis múltiple que acudieron al servicio de Neurología del Hospital Carlos Andrade Marín desde el 2005 hasta agosto del 2018.

4.1.1 Análisis Descriptivo

Este acápite será dividido en dos secciones, la primera sección en relación a los resultados globales obtenidos en esta cohorte y la segunda el análisis por separado de acuerdo a si existió discapacidad con un EDSS ≥ 4 o no.

4.1.1.1 Análisis global:

El sexo mayoritariamente afectado por la EM fue el femenino con el 73.5% (n:86/117). Se evidenció una relación mujer: hombre de 2.7:1 (Tabla 17)

La edad promedio para el inicio de la enfermedad fue de 31.9 años; se ubicó mayoritariamente en la categoría de 20 a 29 años de edad con un 38% (n:44/117) del total. (Gráfico 1)

La edad actual promedio de los pacientes con EM fue de 42.2 años; se ubicó en la categoría de 40 a 49 años de edad en el 32% (n:37/117) del total. (Gráfico 2)

La discapacidad inicial promedio medida con el EDSS fue de 2.07 (DE +/- 0.89), mientras que la actual fue de 2.9 (DE +/- 1.88). (Tabla 18) El número de pacientes que alcanzaron un EDSS igual o mayor a 4 medido por el EDSS fue de 38, representando el 32.5%. (Tabla 17)

En cuanto a las manifestaciones iniciales con las que debutaron los pacientes con EM, se pudo evidenciar que la afectación más frecuente fue la lesión medular con el 41.9%

(n:49/117), seguido por las lesiones subcorticales y neuritis óptica en el 18.8% (n:22/117) cada una, la afectación poli regional se presentó en el 14.5% (n:17/117), mientras que las alteraciones cerebelosas se desplegaron en el 4.3% (n:5/117), y únicamente en el 2.6% (n:3/117) se evidenció lesiones a nivel del tronco encefálico. (Gráfico 3)

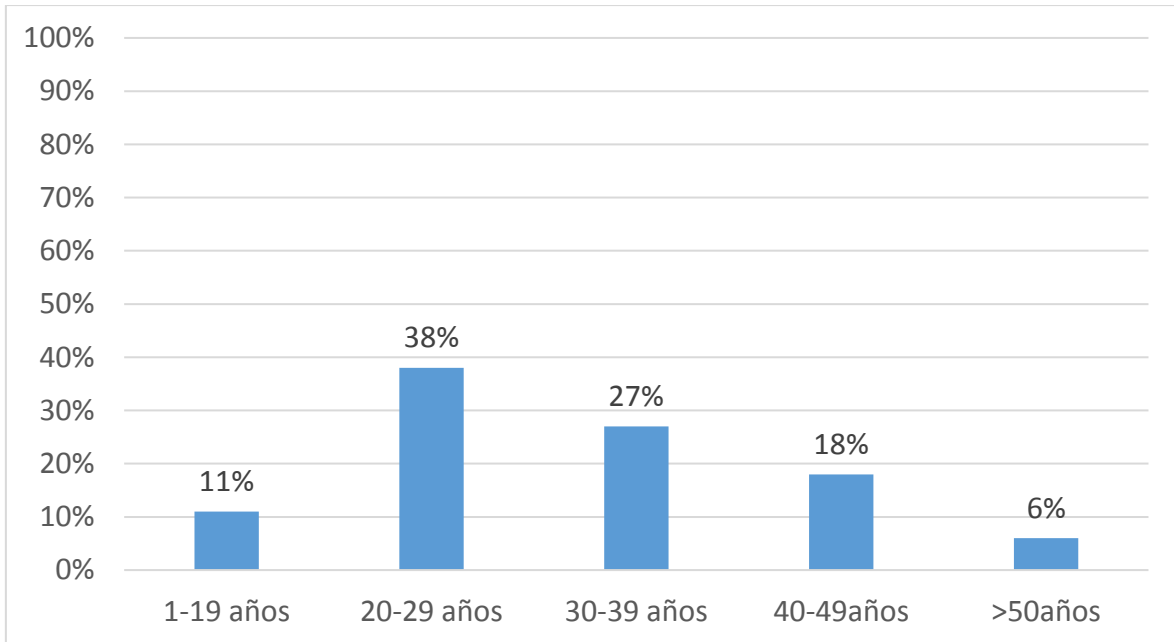


Gráfico 1. Edad de inicio de la enfermedad en pacientes con EM

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Jácome E. (2019)

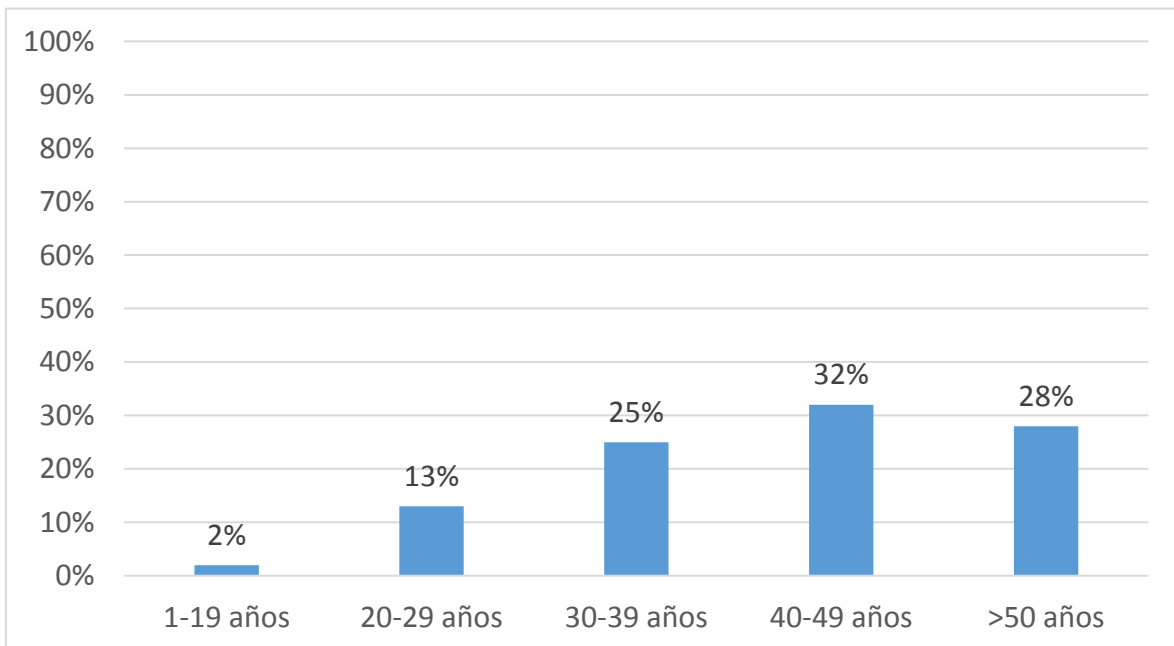


Gráfico 2. Edad actual en la cohorte de pacientes con EM

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Jácome E. (2019)

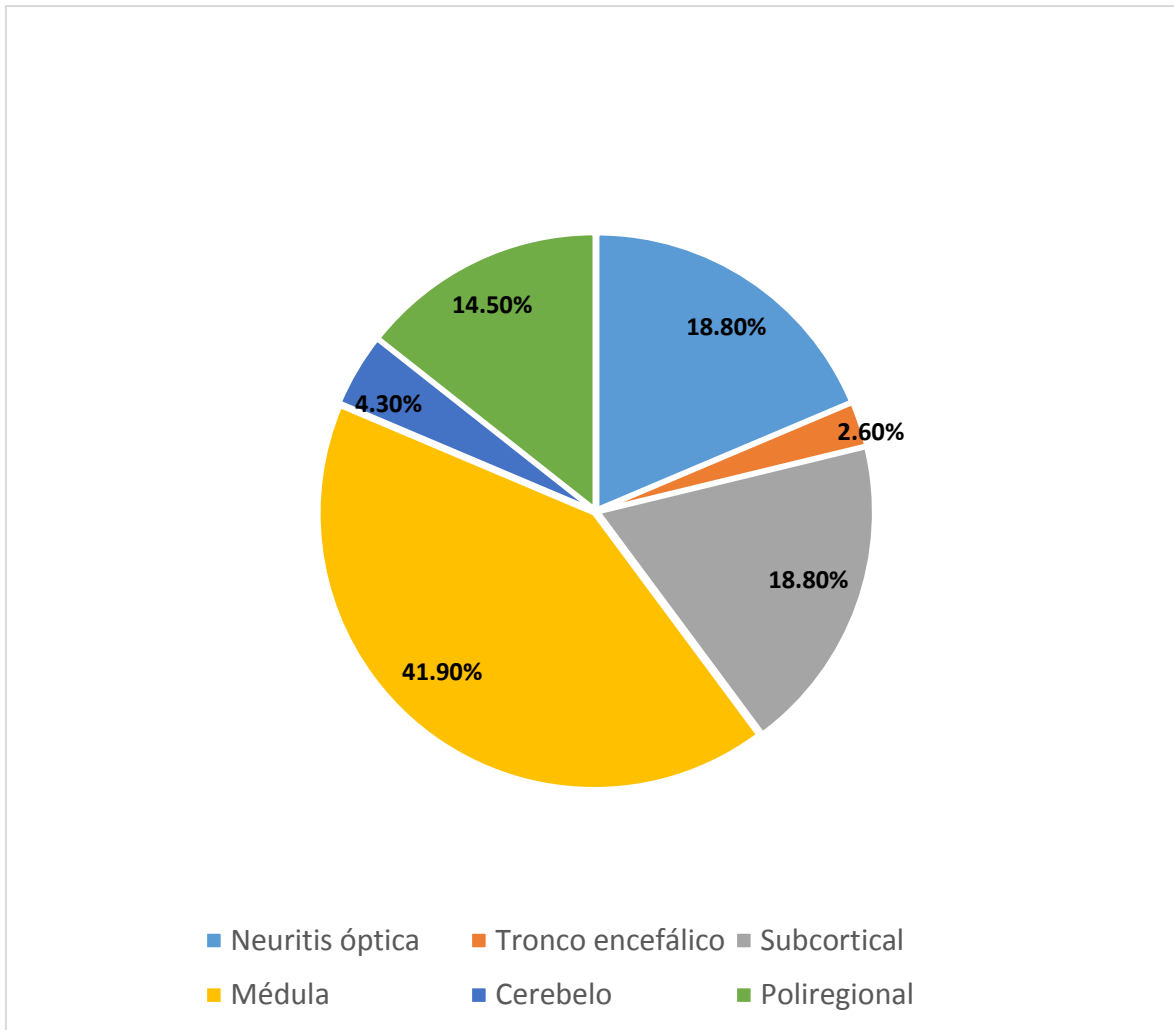


Gráfico 3. Manifestaciones clínicas en los pacientes con EM

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Jácome E. (2019)

El 40.2% (n:47/117) debutó con síntomas sensoriales puros, mientras que el 55.6% (n:65/117) de los pacientes debutó con manifestaciones motoras puras.

La recuperación total de los síntomas iniciales se presentó en el 43.6% (n:51/117), como se puede observar en la Tabla 17.

Durante los 2 primeros años de la enfermedad, el 51.3% (n:60/117) de los pacientes no presentaron recaídas, mientras que del 48.7% restante (n:57/117), el 23.9% (n:28/57) tuvo al menos un ataque. (Gráfico 4)

El tiempo promedio de evolución de la enfermedad en la cohorte de pacientes con EM, fue de 10.28 años. (DE +/- 7.24) (Tabla 18)

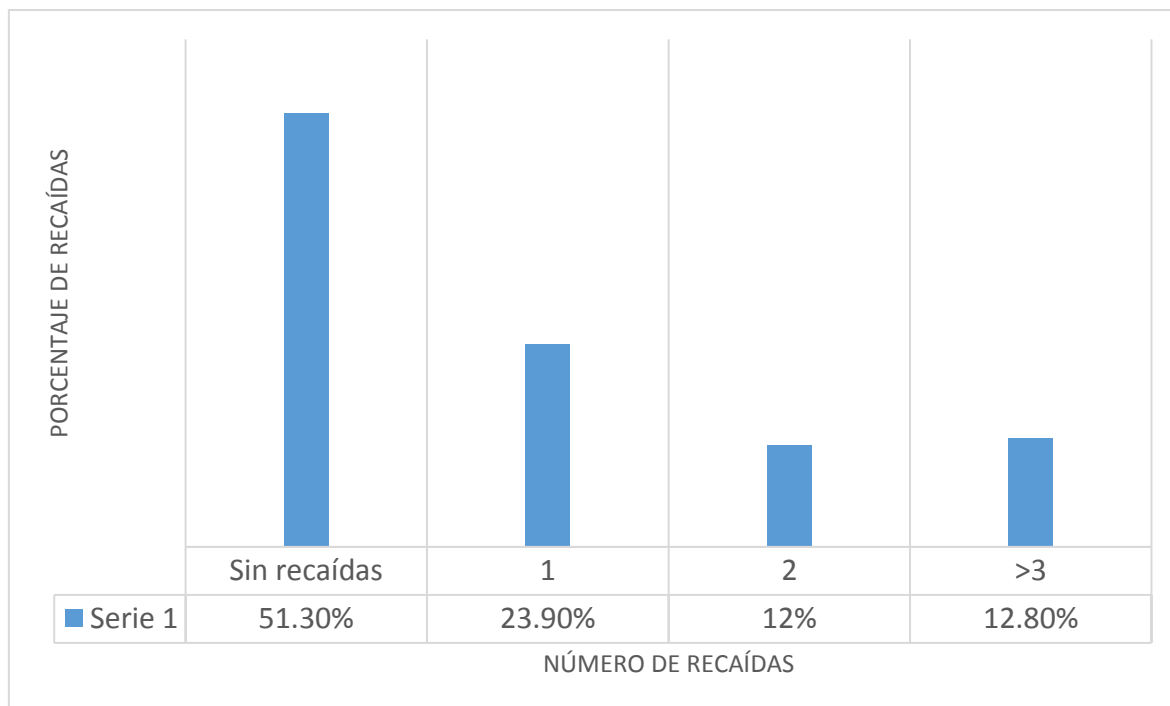


Gráfico 4. Número de recaídas en los 2 primeros años de la EM

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Jácome E. (2019)

El 28.2% (n:33/117) de los pacientes con EM recibieron terapias modificadoras de la enfermedad desde el inicio de la enfermedad. (Tabla 17)

Tabla 17. Resultados globales de Variables cualitativas

	N=117	%
Sexo		
Femenino	86	73.5
Masculino	31	26.5
Edad inicio		
1 a 19 años	13	11.1
20 a 29 años	44	37.6
30 a 39 años	32	27.4
40 a 49 años	21	17.9
> 50 años	7	6
Edad actual		
1 a 19 años	3	2.6
20 a 29 años	15	12.8
30 a 39 años	29	24.8
40 a 49 años	37	31.6
> 50 años	33	28.2
EDSS\geq4	38	32.5
EDSS<4	79	67.5
Manifestaciones clínicas		
Neuritis óptica	22	18.8
Síntomas del tronco encefálico	3	2.6
Subcortical	22	18.8
Médula	49	41.9
Cerebelo	5	4.3
Poli regional	17	14.5

Síntomas puros		
Sensoriales	47	40.2
Motores	65	55.6
Recuperación de los síntomas		
Si	51	43.6
Número de recaídas en los 2 primeros años		
Sin recaídas	60	51.3
1 recaída	28	23.9
2 recaídas	14	12
>3 recaídas	15	12.8
Tiempo entre el primer y segundo ataque (años)		
Sin recaídas	16	13.7
< 2	57	48.7
2 a 5	18	15.4
>5	26	22.2
Tiempo en alcanzar un EDSS \geq4 (años)		
< 2	17	14.5
2 a 5	9	7.7
>5	12	10.3
Terapia modificadora de la enfermedad		
Si	33	28.2
No	84	71.8

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Jácome E. (2019)

Tabla 18. Resultados globales de variables cuantitativas

Variable	Media	DE +/-	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo
Edad de inicio (años)	31.9	10.94	30	27	10	60
Edad actual (años)	42.2	11.61	43	30	13	72
EDSS inicial	2.07	0.89	2	2	1	5
EDSS actual	2.97	1.88	2.5	1	0	7.5
Tiempo de la enfermedad (años)	10.28	7.24	8	6	1	40

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Jácome E. (2019)

4.1.1.2 Análisis de resultados en pacientes que alcanzaron un EDSS \geq 4:

De los 117 pacientes con EM 38 alcanzaron un EDSS \geq 4, y de estos la edad de inicio promedio fue de 33.45 años (DE +/- 10años), mientras que la edad promedio actual es de 46.05 años (DE +/- 9.49 años). El 57.9% (n:22/38) de los pacientes fueron mujeres y la relación mujer/hombre fue de 1.37:1. El EDSS inicial en este grupo de pacientes fue de 2.05 (DE +/- 0.84), mientras que el actual es de 5.1 (DE +/- 1.23). (Tabla 19 y 20)

En cuanto a las manifestaciones iniciales con las que debutó este grupo de pacientes, se pudo evidenciar que la afectación medular fue del 44.7% (n:17/38), seguida por la neuritis óptica en el 23.7% (n:9/38), luego por las lesiones poli regionales en el 13.2% (n:5/38), las alteraciones cerebelosas estuvieron presentes en el 5.3% (n:2/38), y

finalmente las lesiones a nivel del tronco encefálico y subcorticales se ubican en el último puesto, cada una con el 2.6% (n:1/38). (Gráfico 5)

De los 38 pacientes, el 36.8% (n:14/38) debutaron con síntomas sensoriales puros, mientras que el 47.4% (n:18/38) presentó síntomas motores puros. La recuperación completa de los síntomas iniciales se dio en 15 de ellos (39.5%). El 23.7% (n:9/38) tuvo al menos 1 recaída durante los 2 primeros años de la enfermedad. El 47.4% (18/38) tuvieron entre el primer y segundo ataque al menos 2 años de diferencia. (Tabla 20)

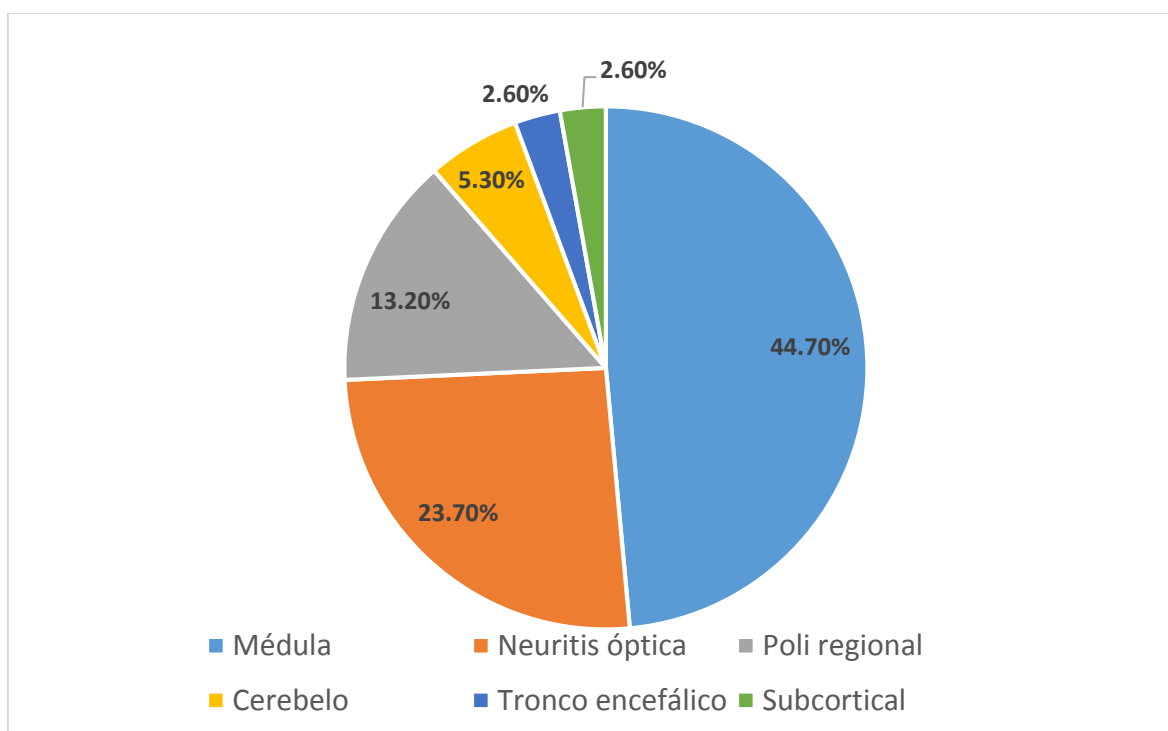


Gráfico 5. Manifestaciones clínicas en pacientes con EM y EDSS ≥ 4 .

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Jácome E. (2019)

El 10.5% (n:4/38) de los pacientes que alcanzaron un EDSS ≥ 4 , recibió tratamiento modificador de la enfermedad desde el inicio de la EM. (Tabla 20)

Tabla 19. Variables cuantitativas en pacientes con EM y EDSS ≥ 4

Variable	Media	DE +/-	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo
Edad de inicio (años)	33.45	10	31.5	27	16	58
Edad actual (años)	46.05	9.49	46	43	24	64
EDSS inicial	2.05	0.84	2	2	1	4.5
EDSS actual	5.1	1.23	4.5	4	4	7.5
Tiempo de la enfermedad (años)	12.55	7.19	11.5	9	2	29

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Jácome E. (2019)

Tabla 20. Variables cualitativas en pacientes con EDSS ≥ 4 .

	N=38	%
Edad de inicio		
1 a 19 años	2	5.3
20 a 29 años	13	34.2
30 a 39 años	14	36.8
40 a 49 años	7	18.4
> 50 años	2	5.3
Edad actual		
20 a 29 años	3	7.9
30 a 39 años	5	13.2
40 a 49 años	16	42.1
> 50 años	14	36.8
Sexo		
Mujer	22	57.9
Hombre	16	42.1
Manifestaciones clínicas iniciales		
Síntomas de Neuritis óptica	9	23.7
Síntomas del Tronco encefálico	1	2.6
Síntomas subcorticales	1	2.6
Síntomas medulares	17	44.7
Síntomas cerebelosos	2	5.3
Síntomas poli regionales	5	13.2
Síntomas sensoriales puros	14	36.8
Síntomas motores puros	18	47.4
Recuperación completa de los síntomas	15	39.5
Número de recaídas en los 2 primeros años de la enfermedad		
Sin recaídas	20	52.6
1	9	23.7
2	4	10.5
>3	5	13.2
Tiempo entre el primer y segundo ataque (años)		
< 2	18	47.4
2 a 5	8	21.1
>5	12	31.6
Tiempo en alcanzar EDSS ≥ 4 (años)		
< 2	17	44.7
2 a 5	9	23.7
>5	12	31.6
Inicio temprano de la terapia modificadora		
Si	4	10.5
No	34	89.5

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Jácome E. (2019)

4.1.1.3 Análisis de resultados en pacientes que alcanzaron un EDSS < 4:

De los 117 pacientes, 79 (67.5%) mantuvieron un EDSS < 4. La edad promedio de inicio de la enfermedad en este grupo fue de 31.18 años (DE +/- 11.35 años), mientras que la edad actual promedio es de 40.34 años (DE +/- 12.1 años). El EDSS inicial en esta cohorte de pacientes fue de 2.08 (DE +/- 0.92), mientras que el actual es de 1.88. (DE +/- 1.07)

El 81% (n:64/79) de los pacientes de este grupo pertenecen al sexo femenino y la relación mujer/hombre es de 4.2:1. (Tabla 21 y 22)

En cuanto a las manifestaciones iniciales con las que debutaron este grupo de pacientes, se pudo evidenciar que la afectación medular fue del 40.5% (n:32/79), seguida por las lesiones subcorticales con el 21.5% (n:17/79), luego la neuritis óptica con el 16.5% (n:13/79), las lesiones poli regionales continúan con el 15.2% (n:12/79), los trastornos cerebelosos se encuentra en el quinto lugar con el 3.8% (n:3/79) y, finalmente la afectación del tronco encefálico se presentó en el 2.5% (n:2/79) de la totalidad de estos pacientes. (Grafico 6)

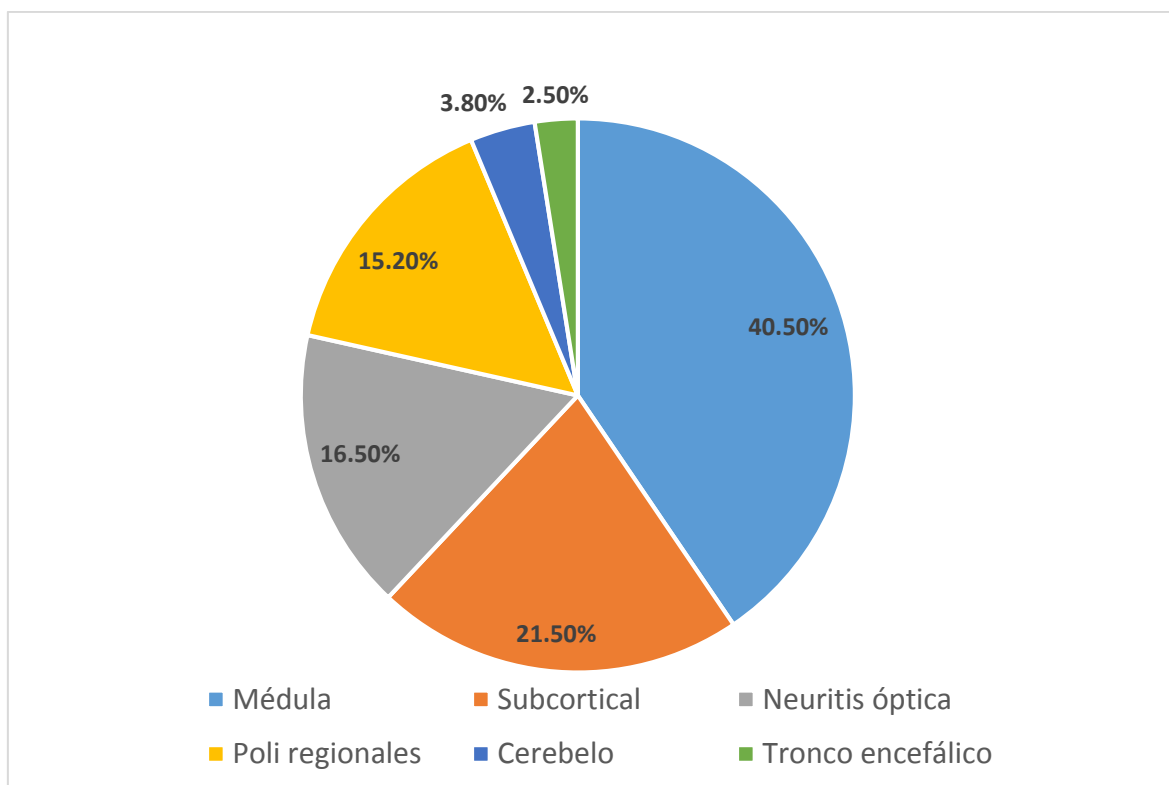


Gráfico 6. Manifestaciones iniciales en pacientes con EM y EDSS < 4

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Jácome E. (2019)

El 41.8% (n:33/79) debutaron con síntomas sensoriales puros y el 59.5% (n:47/79) con síntomas motores. La recuperación completa de los síntomas iniciales se presentó en el 45.6% (n:36/79) de los pacientes. (Tabla 22)

El 50.6% (n:40/79) de los pacientes de este grupo no presentó recaídas en los 2 primeros años de la enfermedad, y del porcentaje restante el 24.1% (n:19/79) tuvo al menos 1

recaída. El 49.5% (n:39/79) de los pacientes tuvo una diferencia de al menos 2 años entre el primer y segundo ataque. El 36.7% (n:29/79) de los pacientes que mantuvieron un EDSS < 4, recibió tratamiento modificador de la enfermedad desde el inicio de la misma. (Tabla 22)

Tabla 21. Variables cuantitativas en pacientes con EM y EDSS < 4

Variable	Media	DE +/-	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo
Edad de inicio (años)	31.18	11.35	29	28	10	60
Edad actual (años)	40.34	12.13	40	30	13	72
EDSS inicial	2.08	0.92	2	2	1	5
EDSS actual	1.88	1.07	2	1	0	3.5
Tiempo de la enfermedad (años)	9.19	7.05	7	6	1	40

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Jácome E. (2019)

Tabla 22. Variables cualitativas en pacientes con EDSS < 4.

	Frecuencia N=79	Porcentaje %
Edad de inicio		
1 a 19 años	11	13.9
20 a 29 años	31	39.2
30 a 39 años	18	22.8
40 a 49 años	14	17.7
> 50 años	5	6.3
Edad actual		
1 a 19 años	3	3.8
20 a 29 años	12	15.2
30 a 39 años	24	30.4
40 a 49 años	21	26.6
> 50 años	19	24.1
Sexo		
Mujer	64	81
Hombre	15	19
Manifestaciones clínicas iniciales		
Síntomas de Neuritis óptica	13	16.5
Síntomas del Tronco encefálico	2	2.5
Síntomas subcorticales	17	21.5
Síntomas medulares	32	40.5
Síntomas cerebelosos	3	3.8
Síntomas poli regionales	12	15.2
Síntomas sensoriales puros	33	41.8
Síntomas motores puros	47	59.5
Recuperación completa de los síntomas	36	45.6
Número de recaídas en los 2 primeros años de enfermedad		
Sin recaídas	40	50.6
1	19	24.1
2	10	12.7
>3	10	12.7
Tiempo entre el primer y segundo ataque (años)		
Sin recaídas	16	20.3
< 2	39	49.5
2 a 5	10	12.7

>5	14	17.7
Terapia modificadora		
Si	29	36.7
No	50	63.3

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Jácome E. (2019)

4.1.2 Análisis Bivariado

Se puede observar que, en el caso del sexo, los hombres tomaron menor tiempo en discapacitarse que las mujeres, con una diferencia estadísticamente significativa, ($p=0.00$) como se evidencia en la Tabla 23, en donde cada columna representa la mediana de esa población, el intervalo de confianza y el p valor correspondiente a cada variable.

En la figura 20, se evidencia como el mayor tiempo de progresión de la enfermedad para alcanzar un $EDSS \geq 4$ se dio en aquellos pacientes que debutaron con EM entre los 20 a 29 años de edad, con una $p = 0.92$.

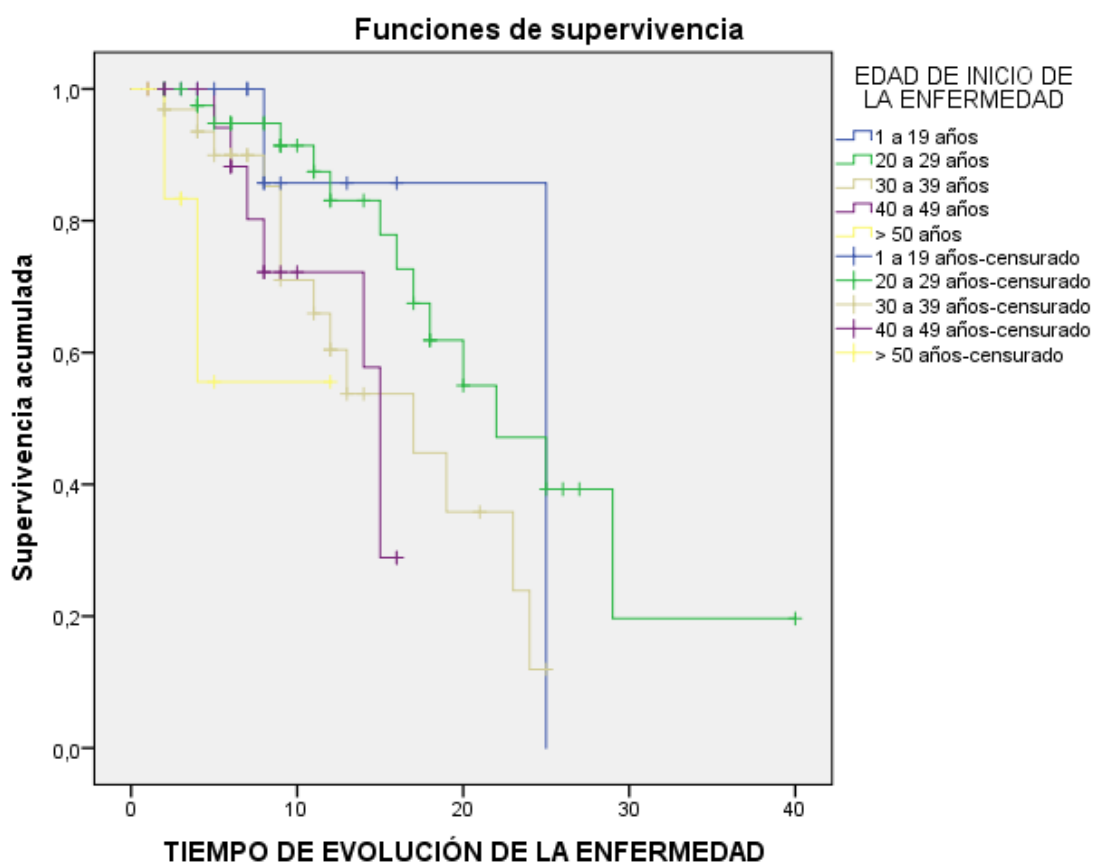


Figura 20. Relación edad y discapacidad

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Jácome E. (2019)

De los síntomas de inicio, la manifestación con mayor tiempo de progresión de la enfermedad para alcanzar un EDSS ≥ 4 fue la neuritis óptica, con una $p = 0.88$. (Tabla 23)

Las lesiones al inicio de la enfermedad asociadas a un menor tiempo de progresión para alcanzar un EDSS ≥ 4 , fueron aquellas ubicadas a nivel del tronco encefálico, con una $p = 0.96$, mientras que las lesiones medulares alcanzaron un EDSS ≥ 4 en un mayor tiempo en comparación con las lesiones localizadas en el tronco encefálico, con una $p = 0.93$ (Tabla 23)

Otras lesiones asociadas con mayor tiempo de progresión de la enfermedad para alcanzar un EDSS ≥ 4 fueron las relacionadas con una afectación poli regional, con una p valor de 0.67. (Tabla 23)

Al debutar con síntomas sensoriales puros se alcanza un EDSS ≥ 4 en menor tiempo que el debutar con síntomas motores puros, los cuales alcanzan un EDSS ≥ 4 en un tiempo más prolongado, con una p de 0.33 y 0.58, respectivamente, relación no estadísticamente significativa. (Tabla 23)

La recuperación completa de los síntomas induce discapacidad en un período de tiempo más prolongado, con una p valor de 0.26. (Tabla 23)

El presentar un segundo ataque en un tiempo inferior a 2 años, se relacionó con un mayor riesgo de desarrollar un EDSS ≥ 4 , en comparación con un intervalo superior, ($p = 0.22$ y 0.12 respectivamente). (Tabla 23)

El presentar 1 solo ataque en los 2 primeros años de la enfermedad provocó una discapacidad ≥ 4 en un período más amplio, en comparación con tener más de 3 ataques en este mismo tiempo, causando discapacidad más temprano. ($p = 0.32$) (Tabla 23)

Los pacientes que no recibieron tratamiento desde el inicio de la enfermedad, ($n:84/117$) alcanzaron un EDSS ≥ 4 en un tiempo más corto, ($p = 0.32$) en comparación con aquellos que sí lo recibieron. (Figura 21)

Los pacientes con un cuadro de evolución de EM mayor a 5 años, tuvieron mayor tiempo para alcanzar un EDSS ≥ 4 , en comparación con aquellos pacientes que tuvieron un menor tiempo a 2 años de la enfermedad. ($p = 0.03$) (Tabla 23)

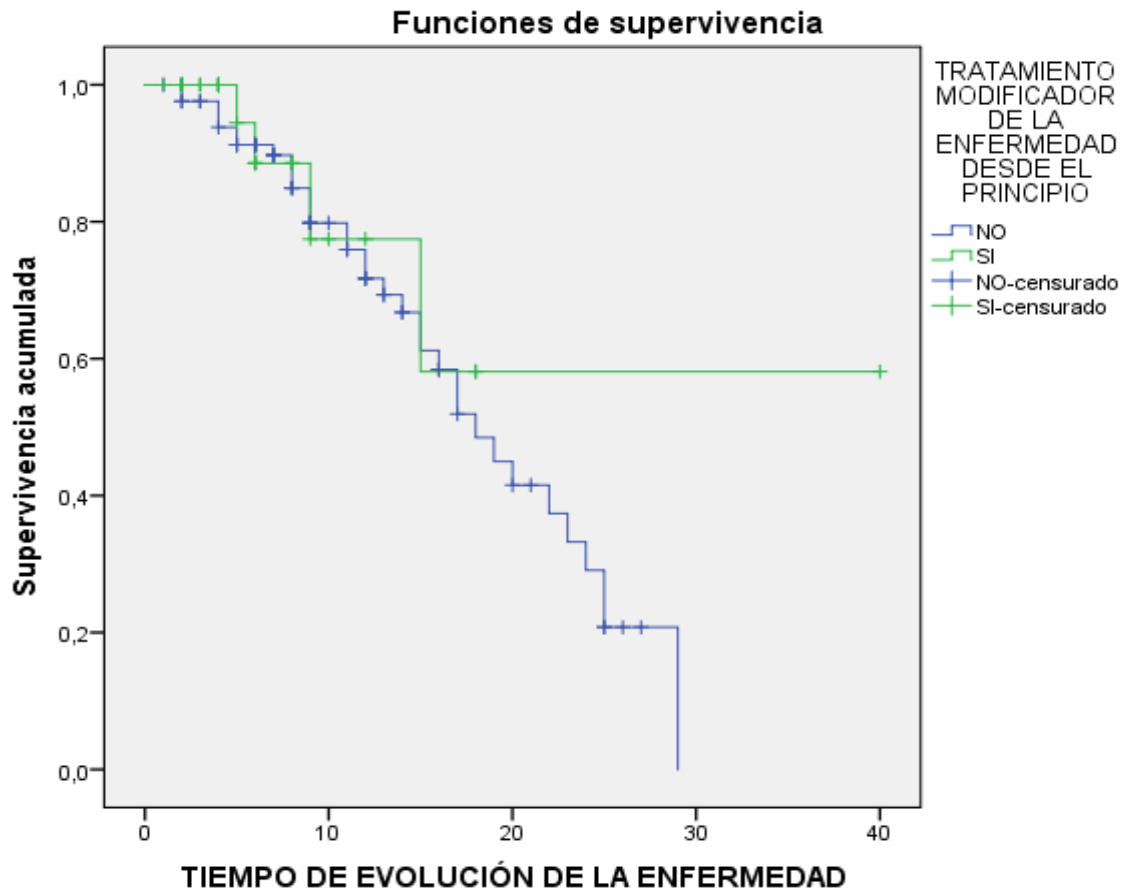


Figura 21. Relación tratamiento modificador de la enfermedad y alcance de EDSS

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Jácome E. (2019)

Tabla 23. Kaplan Meier estimado

Variable	No. de pacientes (117)	Mediana	95% IC	p valor
Sexo				
Mujer	86	23	16.05 – 29.9	Referencia
Hombre	31	12	8.5 – 15.49	0.00
Edad de inicio (Años)				
1 a 19 años	13	25	.	Referencia
20 a 29 años	44	22	14.5 – 29.4	0.92
30 a 39 años	32	17	9.1 – 24.8	0.24
40 a 49 años	21	1	13.8 – 16.1	0.13
>50 años	7	.	.	0.56
Síntomas iniciales				
Neuritis óptica				
Si	22	22	15.06-28.9	Referencia
No	95	18	13.5 – 22.4	0.88
Tronco encefálico				

Si	3	9	.	Referencia
No	114	18	14.31-21,68	0.96
Subcortical				
Si	22	.	.	Referencia
No	95	18	14.2 – 21.7	0.86
Medular				
Si	49	18	13.2 – 22.7	Referencia
No	68	22	14.5 -29.4	0.93
Cerebelo				
Si	5	14	0.0 – 28.5	Referencia
No	112	19	15.14 – 22.86	0.67
Poli regional				
Si	17	23	12.1 – 33.8	Referencia
No	100	18	13.81 – 22.1	0.67
Sensoriales				
Si	47	18	13.9 – 22-07	Referencia
No	70	22	12.69 – 31.30	0.33
Motores				
Si	65	24	13.02 – 34.9	Referencia
No	52	18	14.33 -21.6	0.58
Recuperación completa de los síntomas				
Si	51	20	16.5 – 23.4	Referencia
No	66	15	12.7 -17.2	0.26
Tiempo entre el primer y segundo ataque				
< 2 años	57	15	.	Referencia
2 a 5 años	18	11	.	0.22
>5 años	26	2	.	0.12
Número de Recaídas en los 2 primeros años				
1	28	22	7.41 – 36.5	Referencia
2	14	14	1.27 – 26.7	0.73
>3	15	14	.	0.32
Tiempo en alcanzar un EDSS \geq4 (Años)				
< 2 años	17	12	.	Referencia
2 a 5 años	9	9	.	0.92
>5	12	18	.	0.03
Tratamiento desde el inicio de la enfermedad				
No	84	18	14.5 - 21.4	Referencia
Si	33	.	.	0.32

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Jácome E. (2019)

4.1.3 Análisis Multivariar

El análisis multivariar de este estudio se realizó mediante la regresión de Cox, con el fin de determinar si se produce o no un efecto o desenlace y el tiempo que tarda en producirse, en este caso el desenlace es la discapacidad con un EDSS \geq 4.

La siguiente tabla ilustra como el iniciar la enfermedad a edades entre los 20 a 29, 30 a 39, 40 a 49 y más de 50 años, redujo el riesgo de alcanzar un EDSS ≥ 4 en 5.021, 5.08, 2.98 y 4.12 veces respectivamente; y de estos al debutar con la enfermedad entre los 20 a 39 años de edad, la reducción del riesgo fue mayor en 5 veces que en el resto de las edades, con una $p = 0.016$, en tanto que debutar con la enfermedad por debajo de los 19 años no provocó ninguna reducción del riesgo, con una $p = 0.010$. (Tabla 24)

Como se puede observar en la tabla inferior en lo referente al sexo, el pertenecer al género femenino, redujo el riesgo de alcanzar un EDSS ≥ 4 , en 1.37 veces, con una $p < 0.05$. El EDSS al inicio de la enfermedad no representó un factor de riesgo significativo en esta cohorte de pacientes, con una $p = 0.10$. (Tabla 24)

Las manifestaciones iniciales de la enfermedad como la lesión del nervio óptico, tronco encefálico, afectación subcortical, medular, cerebelosa o poli regional no demostraron tener un impacto en la severidad de la discapacidad. ($p > 0.05$) (Tabla 24).

El debut de la enfermedad ya sea con manifestaciones sensoriales o motoras, tampoco demostró ser significativo en el desarrollo de una discapacidad ≥ 4 en esta cohorte de pacientes. ($p > 0.05$) La recuperación completa de los síntomas iniciales de la enfermedad, no demostró mejorar la severidad de la discapacidad con una $p = 0.72$. (Tabla 24)

En cuanto al número de recaídas presentadas en los 2 primeros años de la enfermedad en esta cohorte, se pudo evidenciar que el tener solo 1 recaída en este período redujo el riesgo de alcanzar un EDSS ≥ 4 en 5.016 veces ($p < 0.05$), en comparación con tener 2 o $>$ de 3 recaídas. (Tabla 24)

En lo referente al tiempo en presentar un segundo ataque de la enfermedad, se evidenció que el exhibir un segundo ataque en menos de 2 años desde el inicio de la enfermedad, incrementó el riesgo de alcanzar un EDSS ≥ 4 en 4.11 veces. ($p > 0.05$), en comparación con tener el segundo ataque más allá de los 5 años, que redujo el riesgo de alcanzar un EDSS ≥ 4 en 3.23 veces, con una $p < 0.05$ (Tabla 24)

El tiempo en alcanzar un EDSS ≥ 4 no tuvo relevancia clínica en este estudio, con una $p > 0.05$. El inicio de la terapia modificadora de la enfermedad desde el debut de la

misma, demostró reducir hasta en 2.63 veces el riesgo de alcanzar un EDSS ≥ 4 con una $p < 0.05$. (Tabla 24).

Tabla 24. Regresión de COX en la cohorte de pacientes		
Variable	p valor	HR
Edad de inicio de la enfermedad: 1 - 19 años	0.010	
Edad de inicio de la enfermedad: 20 - 29 años	0.016	-5.021
Edad de inicio de la enfermedad: 30 - 39 años	0.002	-5.083
Edad de inicio de la enfermedad: 40 - 49 años	0.046	-2.984
Edad de inicio de la enfermedad: > 50 años	0.006	-4.125
Género	0.049	-1.375
EDSS al inicio de la enfermedad	0.101	-0.665
Afectación del nervio óptico inicial	0.918	0.183
Afectación del tronco encefálico inicial	0.478	1.932
Afectación subcortical inicial	0.614	0.953
Afectación medular inicial	0.911	0.172
Afectación cerebelosa inicial	0.318	-2.286
Afectación poli regional inicial	0.514	-1.064
Síntomas sensoriales puros	0.773	-0.235
Síntomas motores puros	0.252	-1.709
Recuperación completa de síntomas	0.720	-0.304
Número de recaídas	0.060	
1	0.011	-5.016
2	0.481	-0.679
3	0.460	-0.887
Tiempo entre el primer y segundo ataque:	0.054	
<2 años	0.969	4.118
2 a 5 años	¿?	¿?
> 5 años	0.016	3.232
Tiempo en alcanzar un EDSS >4	0.737	
<2 años	0.804	-14.764
2 a 5 años	0.294	-1.303
> 5 años	0.941	0.071
Tratamiento modificador inicial	0.036	-2.639

Fuente: Datos del estudio

Elaborado por: Jácome E. (2019)

CAPÍTULO V

5.1 DISCUSIÓN

La esclerosis múltiple tiene una distribución predominante en países lejanos a la línea ecuatorial, es decir europeos o norteamericanos, por lo tanto, países como el Ecuador tienen una baja prevalencia. La literatura describe una prevalencia mundial promedio de 33 casos por 100.000 habitantes, con rangos entre 2.1 a 140 por 100.000 hab, dependiendo de la región estudiada. Vidal reporta cifras menores en países africanos o asiáticos, con valores de 2.1 y 2.2 casos por 100.000 hab, respectivamente. (Vidal-jordana & Montalban, 2017) En tanto que Correa describe que en el Ecuador la prevalencia se encuentra entorno el 3.8 y 5.05 casos por 100.000 hab. (Correa et al., 2016)

El pronóstico de la enfermedad varía en cada paciente, y la discapacidad generada también va a ser diferente, sin embargo, ordinariamente produce una restricción irreversible en la función motora de cada individuo. Confaveroux refiere que existen factores de riesgo que podrían estar relacionados con el grado de discapacidad de la EM e incluso con la conversión de un Síndrome clínicamente aislado a una EMCD. (Confavreux et al., 2003)

Es así que Swanton et al. (2014) indica que estos factores dependerían del género, la edad de presentación de la enfermedad, el tiempo de duración de cada ataque, el tipo de síntomas presentados al inicio de la enfermedad, la recuperación de estos, el intervalo de tiempo presentado entre el primer y segundo ataque, la discapacidad presentada en los primeros años de la enfermedad, entre otros. (Swanton et al., 2014)

En el presente estudio se analizaron 117 pacientes escogidos por muestreo no probabilístico de tipo consecutivo. Los pacientes fueron hombres y mujeres enfermos con EM que acudieron a la consulta externa de Neurología del Hospital Carlos Andrade Marín que cumplían con los Criterios de McDonald 2010. Los datos fueron recolectados del sistema AS400 del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social del Ecuador.

La literatura reporta que el género femenino es el más afectado por esta patología, en el estudio de Confavroux en el cual se incluyeron 1844 pacientes el 64% fueron mujeres, con una relación mujer/hombre de 1.8:1, (Confavroux et al., 2003) mientras que en el de Tintoré con 1015 pacientes, el 67.6% correspondieron al sexo femenino con una relación mujer/hombre de 2.08:1, (Tintore et al., 2015) al igual que lo observado en el estudio de Ahlgren donde la relación mujer/ hombre fue de 2.35:1. (Ahlgren, Odén, & Lycke, 2011) Cifras semejantes a lo encontrado en esta tesis, en la que de 117 pacientes el 73.5% fueron mujeres, con una relación mujer /hombre de 2.77:1.

La edad media de inicio de la EM en esta cohorte fue de 31.9 años (DE +/- 10.94 años), similar con lo encontrado por la cohorte española de Tintoré de 31.1 años (DE +/- 8.2 años) (Tintore et al., 2015) y la francesa de Confavroux de 31 años (DE +/- 10 años). (Confavroux et al., 2003)

La discapacidad inicial de la EM en esta cohorte, medida por el EDSS fue en promedio de 2.07 (DE +/- 0.89), y la actual de 2.9 (DE +/- 1.88) evidenciándose que no ha habido un incremento importante de la misma en el lapso de 13 años, que podría estar en relación con el inicio temprano del tratamiento, el cual fue administrado en el 28.2% (n:33) de los pacientes de manera temprana y en la actualidad casi la totalidad de ellos se encuentran bajo TME. Esto fue descrito en el estudio FREEDOMS, en el que se evidenció un EDSS promedio inicial de 2.3-2.4 y final de -0.03 (DE +/-0.8) a favor del inicio temprano del tratamiento. (Kappos L1, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, 2010)

En este estudio se encontró que el 32.5% de los pacientes alcanzó un EDSS \geq 4, contrastando con lo reportado por Confavroux, donde el 56% de los investigados alcanzaron un EDSS \geq 4, esto podría estar en relación con el tipo de actividad de la enfermedad, el cual aparentaría ser menor en nuestra región en comparación con Europa, pero se necesita aún de más estudios que corrobore esta hipótesis. (Confavroux et al., 2003)

En cuanto a las manifestaciones iniciales, los síntomas más frecuentes fueron los relacionados con lesiones medulares, y los menos habituales los síntomas asociados a lesiones del tronco encefálico. En comparación con lo encontrado en el estudio francés

donde los síntomas más frecuentes fueron afines con la afectación subcortical y los menos usuales aquellos concernientes al tronco encefálico, (Confavreux et al., 2003) mientras que en el estudio de Tintoré se evidenció a la neuritis óptica como el síntoma predominante (Tintore et al., 2015) con se demuestra en la tabla 25.

Tabla 25. Manifestaciones clínicas iniciales en pacientes con EM

Variable	Jácome (n/%)	Confaveroux (n/%)	Tintoré (n/%)
Neuritis óptica	22/18.8	355/18.1	373/36.7
Subcortical	22/18.8	964/52	--
Medular	49/41.9	--	261/25.7
Tronco encefálico	3/2.6	159/8.6	271/26.7
Cerebelo	5/4.3	--	--
Poli regional	17/14.5	--	110/10.8

Fuente: Datos del estudio, Confaveroux et al., 2003, Tintoré et al., 2015

Elaborado por: Jácome E. (2019)

En este trabajo se investigó si el género es un factor pronóstico para el desarrollo de discapacidad grave, demostrándose que el ser hombre incrementa de manera significativa el riesgo de una discapacidad severa, así como también se demostró que para alcanzarla, los hombres requieren de menor tiempo de progresión de la enfermedad que las mujeres, semejante a lo encontrado por Ribbons et al, en su estudio, donde los hombres presentaban mayor discapacidad y la alcanzaron en un tiempo más corto que las mujeres. (Ribbons et al., 2015)

En esta tesis el tener entre los 20 a 39 años de edad, se relacionó con un menor riesgo de desarrollar una discapacidad ≥ 4 , en comparación con aquellos entre los 40 a 49 años, y por ende, alcanzarán un EDSS ≥ 4 en un mayor tiempo; comparado con lo encontrado por Confaveroux, donde el grupo etario relacionado con una menor discapacidad fue el de 0 a 19 años, con una media de 15.9 años. (Confavreux et al., 2003)

Un hallazgo interesante es que a más de la neuritis óptica, la afectación poli regional, provoca discapacidad en un tiempo más largo, 23 años, en comparación con los síntomas provocados por lesiones del tronco encefálico, médula y cerebelo, que inducen la discapacidad en un tiempo menor, 9, 18 y 14 respectivamente, sin embargo estos hallazgos no son estadísticamente significativos ($p > 0.05$), contrastado con los hallazgos de Confaveroux, donde, las manifestaciones que causaron mayor discapacidad en menor tiempo fueron aquellas con lesiones subcorticales y las poli regionales. (Confavreux et al., 2003)

De igual manera, para el desarrollo de discapacidad con un EDSS ≥ 4 , no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el debutar con síntomas sensoriales versus motores puros, hallazgos que no pueden ser contrastados con otras poblaciones, ya que no existen estudios que valoren estas variables.

La recuperación completa de los síntomas iniciales en esta cohorte, se presentó en el 43.6% de los pacientes, en comparación con el estudio de Confaveroux en el cual, el 69.8% de los pacientes tuvo una recuperación total. Según la literatura, esta también ha sido descrita como un factor de importancia para el desarrollo de discapacidad más severa, (Confavreux et al., 2003; Kuhle et al., 2015) sin embargo en el presente trabajo no se demostró una relación entre la recuperación total de los síntomas y la discapacidad, con una $p = 0.26$, semejante a los encontrado por (Confavreux et al., 2003).

Según Swanton, el número de recaídas de la enfermedad durante los primeros 5 años determinará el curso benigno o maligno de la EM, es decir mientras menos recaídas se presenten, mejor pronóstico se tendrá. (Swanton et al., 2014)

En esta investigación se encontró que durante los 2 primeros años de la enfermedad el tener una sola recaída o mejor aún no tener recaídas, es un factor pronóstico protector para el desarrollo de discapacidad ≥ 4 , de manera estadísticamente significativa, ($p < 0.05$) desarrollando esta discapacidad en un tiempo más prolongado que aquellos con un mayor número de recaídas en el mismo período, semejante a lo encontrado por Confaveroux en su estudio, en donde el 21% de pacientes tuvieron menos de 1 recaída y alcanzaron un EDSS ≥ 4 en aproximadamente 15 años. (Confavreux et al., 2003)

Se menciona en la literatura que el tiempo entre el primer y segundo ataque de la enfermedad es un determinante de discapacidad en el tiempo, siendo que a menor tiempo entre los ataques, mayor es la discapacidad generada y acumulada. (Swanton et al., 2014) En este disertación se observó que el presentar una segunda recaída más allá de los 5 años de la primera, genera discapacidad a más largo tiempo, siendo estadísticamente significativo ($p = 0.016$), similar a los resultados de Confaveroux, en los que el 20% de los pacientes tuvieron un segundo ataque por encima de los 5 años y alcanzaron un EDSS ≥ 4 en 20 años, con una p de < 0.001 . (Confavreux et al., 2003)

El tiempo en alcanzar una discapacidad >3 según lo documentado por Swanton es otro factor de riesgo que interviene en el desarrollo de la misma, es por ello que mientras mayor es el tiempo en alcanzar un EDSS >3 mejor pronóstico tendrá ese paciente. (Swanton et al., 2014) En este trabajo en el análisis bivariado se pudo observar que el alcanzar un EDSS ≥ 4 en un período más corto determinó una mayor discapacidad en el tiempo, sin embargo en el análisis multivariado no se encontró una diferencia estadísticamente significativa, que demuestre un beneficio de esta asociación, lo cual tampoco pudo ser demostrado por Confavreux en su estudio. (Confavreux et al., 2003)

En este estudio y al igual que en investigaciones previamente realizadas en el extranjero, se pudo demostrar que el inicio temprano del tratamiento modificador de la enfermedad redujo el riesgo de desarrollar discapacidad a largo plazo. (O'Connor et al., 2011; Swanton et al., 2014) En esta investigación se evidenció que el 28.2% de los pacientes con EM, recibieron tratamiento desde el inicio de la enfermedad, resultado estadísticamente significativo, ($p = 0.03$) a favor del inicio de la terapia para reducir la severidad de la discapacidad.

Esto ha sido observado en varios ensayos clínicos, como el TEMSO, en el que a 1088 pacientes con EMRR, durante un período de 108 semanas se les asignó de manera aleatorizada placebo y Teriflunamida, observándose que en el grupo que recibió Teriflunamida la tasa de recaídas fue menor, al igual que disminuyó la progresión de la discapacidad, en comparación con el grupo placebo, lo que confirma que el iniciar tratamiento de manera temprana reduce la discapacidad a largo plazo. (O'Connor et al., 2011)

Tradicionalmente los pocos estudios realizados a nivel internacional sobre este tema, demuestran como la existencia de factores de riesgo sean demográficos, clínicos, inmunológicos o radiológicos pueden agravar o mejorar, de manera individual o conjunta el pronóstico de los pacientes con EM, sin embargo, ciertamente aún queda mucho por investigar en cuanto nuestra población, ya que tenemos un mestizaje distinto a las poblaciones europeas como ya lo ha demostrado Correa et al. (Correa et al., 2016)

CAPÍTULO VI

6.1 CONCLUSIONES

Basándonos en los resultados obtenidos, dentro de los factores demográficos predictores de discapacidad en los pacientes con EM, se puede concluir que:

- Considerando al sexo como una variable no modificable, Los hombres presentan discapacidad más severa y en menor tiempo en comparación con las mujeres. Siendo el sexo masculino un factor de mal pronóstico de la EM.
- De la población estudiada, en relación a la edad, se concluye que el debut de la enfermedad a edades más tempranas reduce el riesgo de una discapacidad más severa, en comparación con su contraparte de mayor edad.

De la población estudiada, sobre los factores clínicos predictores de discapacidad, se concluye que:

- No se encontró asociación entre la severidad de la discapacidad inicial con la final, a lo largo del tiempo.
- No se logró identificar a las manifestaciones clínicas iniciales estudiadas como factores pronósticos de la enfermedad.
- Curiosamente no se encontró a la recuperación completa e incompleta de los síntomas como un factor pronóstico de la EM.
- El presentar una recaída, o no tener recaídas en los 2 primeros años de la enfermedad, reduce el riesgo de alcanzar una mayor discapacidad, por lo que se considera como un factor pronóstico protector.
- Mientras más largo es el período entre el primer y segundo ataque mayor es la probabilidad de tener discapacidad.

- Mientras más tempranamente se inicien las TME, menor es el riesgo que tiene el paciente de desarrollar una discapacidad severa.

Como conclusión final de esta tesis, podemos exponer que el género femenino, las edades más tempranas de presentación de la enfermedad, el menor número de recaídas en los 2 primeros años de la enfermedad y el inicio del tratamiento lo más temprano posible, son factores pronósticos favorecedores de la enfermedad, disminuyendo el riesgo de mayor discapacidad en pacientes con síndrome clínicamente aislado o esclerosis múltiple clínicamente definida.

6.2 RECOMENDACIONES

- Replicar el estudio en toda la población ecuatoriana con EM para establecer los factores pronósticos a nivel nacional y conocer la data local.
- Identificar los factores de mal pronóstico al momento del diagnóstico en el paciente con EM, con el fin de poder elegir el tratamiento modificador de la enfermedad más adecuado para cada caso, con el propósito de prevenir o detener el curso natural de la misma.

6.3 LIMITACIONES

Un limitante importante de esta tesis es la cohorte de pacientes muy pequeña, comparada con estudios extranjeros, esto por ser una enfermedad de baja prevalencia en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abad P, Pérez M, Castro E, et al. (2010). Prevalencia de esclerosis múltiple en Ecuador. *Neurología*. 25(5):309-313
2. Abbasi M, Nabavi Sm, Fereshtehnejad SM, et al. (2016). Risk factors of Multiple sclerosis and their Relation with Disease Severity: A Cross-sectional Study from Iran. *Arch Iran Med*. 19(12):852-860.
3. Aguirre L, Flores J, De La Cruz, Rangel, Corona T. (2011). Multiple sclerosis in Caucasians and Latino Americans. *Autoimmunity*. 44 (7):571-5. doi: 10.3109/08916934.2011.592887
4. Ahlgren C, Odén A y Lycke J. (2011). High nation wide prevalence of multiple sclerosis in Sweden. *Mult Scler*. 17 (8): 901-8.
5. Arrambide G, Tintore M, Espejo C, et al. (2018). The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain*. 1; 141(4):1075-1084
6. Arruti M, Castillo T, Egüés N, et al. (2015). Tabaco y Esclerosis Múltiple. *Rev Neurol*. 60(4), 169-178.
7. Barbosa A. (2018) Suspensión de las terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple. Una aproximación multidimensional. *Neurol Arg*. 10(4):232–240
8. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, et al, (2015) Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70267-4
9. Bergamaschi R, Berzuini C, Romani A, et al. (2001) Predicting secondary progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis. *J Neurol Sci*. 15; 189(1-2):13-21.

10. Bermel R, Fox R. (2010). MRI in multiple sclerosis. *Continuum Lifelong Learning Neurol.* 16(5):37–57.
11. Crabtree, e. (2010) Sex differences in Multiple sclerosis. *Continuum Lifelong Learning Neurol.* 16(5):193–210.
12. Calabrese M, Favaretto A, Martini V, et al. (2013) Grey matter lesions in MS: from histology to clinical implications. *Prion.* 7(1):20-7. doi: 10.4161/pri.22580.
13. Carretero J, Bowakin W, Acebes J. (2001). Actualización: esclerosis múltiple. *MEDIFAM* 2001; 11 (9) 516-529
14. Casetta I y Granieri E. (2000) Prognosis of multiple sclerosis: environmental factors. *Neurol Sci.* 21(2):839-42.
15. Cierny D, Lehotsky J, Hanysova S, et. al. (2017) The age at onset in Multiple Sclerosis is associated with patient's prognosis. *Bratisl Lek Listy.* 118(6):374-377.
16. Cohen JA, Reingold SC, Polman CH. (2012) Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects. *Lancet Neurol.* 11(5):467-76
17. Confavreux Ch, Vukusic S and Adeleine P. (2003). Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain.* 126, 770-782
18. Correa E., Paredes V, Martínez B. (2016). Prevalence of multiple sclerosis in Latin America and its relationship with European migration. *Multiple Sclerosis Journal. Experimental, Translational and Clinical.* DOI: 10.1177/2055217316666407
19. Correa E, Jácome E, Torres G, et al. (2018) Factores Pronósticos de la Esclerosis Múltiple. *Rev. Ecuat. Neurol.* 27:1 (62- 71)

20. Correa, et al. Prevalence of Multiple Sclerosis in Cuenca. Ectrims 2018. EP.
21. Correale J, Abad P, Alvarenga R, et al. (2014). Management of relapsing-remitting multiple sclerosis in Latin America: practical recommendations for treatment optimization. *J Neurol Sci.* 339(1-2):196-206.
22. Di Pauli F, Reindl M, Ehling R, et al. (2008) Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler.* 14(8):1026-30.
23. Dobson, Ramagolapan, Giovannoni. (2012). The effect of gender in clinically isolated syndrome (CIS): a meta-analysis. *Mult Scler Journal.* DOI: 10.1177/1352458511426740
24. Domínguez R, Morales M, Rossiere N, Olan R, Gutiérrez J. (2012) Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM.* 55,(5) 26-35.
25. D'Souza M, Yaldizli Ö, John R. (2017) Neurostatus e-Scoring improves consistency of Expanded Disability Status Scale assessments: A proof of concept study. *Mult Scler.* 23(4):597-603.
26. Ebers GC. (2005) Prognostic factors for multiple sclerosis: the importance of natural history studies. *J Neurol.* 252 Suppl 3:iii15-iii20.
27. Eriksson M., Andersen O. and Runmarker B. (2003). Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing/remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis.* 9, 260-274. DOI: 10.1191/1352458503ms914oa
28. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. (2016). MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 15(3):292-303

29. Firth D. (1941) The Case of Augustus d'Este (1794-1848): the First Account of Disseminated Sclerosis. *Journal of the Royal Society of Medicine.* 49, 381-384. doi.org/10.1177/003591574103400703
30. Gajofatto A. (2017). Spotlight on siponimod and its potential in the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: the evidence to date. *Drug Des Devel Ther.* 11:3153-3157
31. Galetta, et al. (2018) Multiple Sclerosis and Autoimmune Neurology of the Central Nervous System. *Med Clin N Am.* doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.004
32. Giovannoni G. (2017). Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 14(4):874-887
33. Giovannoni G. (2018). Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Curr Opin Neurol.* 31(3):233-243.
34. González F, Sánchez D, González J, et al. (2007) Sex specific genetic admixture of mestizos, amerindian, Kichwas, and afro-ecuadoreans from Ecuador. *Human Biology,* 79(1):51-77
35. Green A, Waubant E. (2007) Genetics and Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Continuum Lifelong Learning Neurol.* 13 (5):63–85.
36. Grzegorski T, Losy J. (2019) Multiple sclerosis - the remarkable story of a baffling disease. *Rev Neurosci.* (1- 16) doi: 10.1515/revneuro-2018-0074
37. Jácome Sánchez EC, García Castillo MA, González VP, et. al. (2018). Coexistence of systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis. A case report and literature review. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 8;4(2):2055217318768330.
38. Kantarci OH, Weinshenker BG. (2005) Natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* Feb;23(1):17-38, v.

39. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, et al. (1998). Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). *Neurology*.51 (3):765-72.
40. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. (2010) A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 362 (5): 387-401.
41. Kočovská E., Gaughran F., Krivoy A, et al. March. (2017). Vitamin-D Deficiency As a Potential Environmental Risk Factor in Multiple Sclerosis, Schizophrenia, and Autism. *Frontiers in Psychiatry*. 8 (47), 4-5.
42. Khule J, Disanto G, Dobson, et al. (2015). Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Multiple Sclerosis Journal*. DOI: 10.1177/1352458514568827
43. Kurtzke JF. (2015) On the origin of EDSS. *Mult Scler Relat Disord*. 4(2):95-103
44. Langer-Gould A, Popat R, Huang S, et al. (2006). Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. DOI: 10.1001/archneur.63.12.1686
45. Lassmann H. (2014) Mechanisms of white matter damage in multiple sclerosis. *Glia*. 62(11):1816-30
46. Levin L, Munger K, Rubertone M, et al. (2005) Temporal Relationship Between Elevation of Epstein-Barr Virus Antibody Titers and Initial Onset of Neurological Symptoms in Multiple Sclerosis. *Jama*. 293:2496-2500
47. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. (2000) Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*.47 (6):707-
48. Lublin, F, Baier. (2003) Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology*. 9; 61(11):1528-32.

49. Lublin F, Reingold S, Cohen J, et al. (2014) Defining the clinical course of multiple Sclerosis. *Neurology*. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560
50. Luqmani R. (2014). Vaculitis: an Update. *Br J Hosp Med (Lond)* 75(8):432-9
51. Medaer R. (1979) Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century?. *Acta neurológica Scandinavica*. 60, 189-192. doi.org/10.1111/j.1600-0404.1979.tb02968.x
52. Manouchehrinia A, Tanasescu R, Tench CR, Constantinescu CS. (2015) Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 87(3):324-31
53. Mekinian A, Djelbani S, Viry F. (2016) Usefulness of imaging in large vessel vasculitis. *Rev Med Interne*. 37(4):245-55
54. Milo R, Miller A. (2014) Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*.13(4-5):518-24
55. Minneboo A, Barkhof F, Polman, et al. (2004) Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 61(2):217-21.
56. Murray T.J. (2005). *Multiple Sclerosis: The History of a Disease*. New York, Estados Unidos: Demos Medical Publishing.
57. Nasr, Etemadifar y khalili. (2014) Epidemiology of multiple sclerosis in the Middle East: A systematic review and meta analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 3(6): 744
58. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavroux C, et al. (2011) Randomized Trial of Oral Teriflumanide For Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 365(14): 1293-303.

59. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. (2009) Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*.3; 72(9):800-5.
60. Pohl D, Alper G, Van Haren K, et al. (2016). Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology*. 30; 87(9 Suppl 2):S38-45
61. Polman C, Rudick R. (2010) The multiple sclerosis functional composite: a clinically meaningful measure of disability. *Neurology*.74:3:S8-15
62. Powell J, Van de Water J, Gershwin M. (1999) Evidence for the role of environmental agents in the initiation or progression of autoimmune conditions. *Environ Health Perspect*. 5 (667-72) doi: 10.1289/ehp.99107s5667
63. Reich D, Lucchinetti C y Calabresi P. (2018) Multiple Sclerosis. *NEJM*. 378.2
64. Reynders T, D'haeseleer M, De Keyser J, et al. (2017). Definition, prevalence and predictive factors of benign multiple sclerosis. *eNeurologicalSci*. DOI: 10.1016/j.ensci.2017.05.002
65. Ribbons KA, McElduff, Boz C, et al. (2015) Male sex is Independently associated with faster disability accumulation in relapses-onset MS but not in primary progressive MS. *Plos One*. 10(6):1-11
66. Rivas F, (2016) Systemic lupus erythematosus: Is it one disease. *Reumatol Clin*; 12(5):274-81
67. Rush C, Maclean H y Freedman M. (2015) Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev Neurol*. 11(7):379-89. doi: 10.1038/nrneurol.2015.85
68. Sadovnick A. (2009) European Charcot Foundation Lecture: the natural history of multiple sclerosis and gender. *J Neurol Sci*. 286(1-2):1-5

69. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, et al. (2013) Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 9; 81 (2):184-92.
70. Scolding N, Pasquini M, Reingold S, et al. (2017) Cell-based therapeutic strategies for multiple sclerosis. *Brain*. 140(11):2776-2796
71. Sellebjerg F, Börnsen L, Ammitzbøll C, et al. (2017) Defining active progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 23(13):1727-1735.
72. Shirani A, Okuda D, Stüve O. (2016). Therapeutic Advances and Future Prospects in Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 13(1):58-69
73. Simpson S, Taylor B, Blizzard L, et al. (2010) Higher 25-hydroxyvitamin D Is Associated with Lower Relapse Risk in Multiple Sclerosis. *Wiley InterScience*. DOI: 10.1002/ana.22043
74. Soelberg Sorensen P. (2017) Safety concerns and risk management of multiple sclerosis therapies. *Acta Neurol Scand*.136 (3):168-186.
75. Sombekke MH, Wattjes MP, Balk LJ, et al. (2013). Spinal cord lesions in patients with clinically isolated syndrome: a powerful tool in diagnosis and prognosis. *Neurology*.1;80(1):69-75
76. Spelman T, Meyniel C, Rojas JI. (2017). Quantifying risk of early relapse in patients with first demyelinating events: Prediction in clinical practice. *Mult Scler*. 23(10):1346-1357
77. Stangel M, Fredrikson S, Meinl E, et al. (2013). The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol*. 9(5):267-76
78. Stein MS, Liu Y, Gray OM, et al. (2011) A randomized trial of high-dose vitamin D2 in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 77(17):1611-8

79. Swanton J, Fernando K, and Miller D. (2014). Early prognosis of multiple sclerosis. *Handbook of Clinical Neurology*. Nueva York, Estados Unidos. Elsevier
80. Teunissen CE, Malekzadeh A, Leurs C. (2015). Body fluid biomarkers for multiple sclerosis the long road to clinical application. *Nat Rev Neurol*.11(10):585-96
81. Thompson A, Banwell B, Barkhof F, et al. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*.17 (2):162-173.
82. Tintoré M, Rovira A, Arrambide G, et al. (2010). Brainstem lesions in clinically isolated síndromes. *Neurology*. 23; 75(21):1933-8
83. Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. (2015). Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. doi: 10.1093/brain/awv105.
84. Vidal A, Montalban X. (2017). Multiple Sclerosis Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Aspects. *Neuroimag Clin N Am* 27, 195–204. DOI: 10.1016/j.nic.2016.12.001
85. Yong V. (2004) Immunopathogenesis of Multiple Sclerosis. *Continuum*. 10(6): 11-27. DOI: 10.1212/01.CON.0000293630.92979.c9
86. Zivadinov R, Cookfair D, Krupp L, et al. (2016) Factors associated with benign multiple sclerosis in the New York State MS Consortium (NYSMSC). *BMC Neurology*. DOI 10.1186/s12883-016-0623-2
87. Zurawski J, Glanz BI, Chua A, et al. (2019). Time between expanded disability statu scale (EDSS) scorres. *Mult Scler Relat Disord*. 30:98-103

88. Zuvich R, McCauley J, Pericak M y Haines J. (2009) Genetics and Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Semin Immunol.* 21(6): 328–333.
89. Weinschenker BG, Bass B, Rice GP. (1989) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain.*112 (Pt 1):133-46

Anexo 2. Matriz de recolección de datos (Formato Excel)

EDAD INICIAL	EDAD ACTUAL	EDAD		SEXO MUJER: 1 HOMBRE: 2	EDSS			TOPOGRAFÍA DE LAS LESIONES						
		1 INICIO 1 a 19 años: 1 20 a 29 años: 2 30 a 39 años: 3 40 a 49 años: 4 >50 años: 5	ACTUAL 1 a 19 años: 1 20 a 29 años: 2 30 a 39 años: 3 40 a 49 años: 4 >50 años: 5		INICIAL	FINAL	≥ 4 SI: 1 NO: 0	NERVIO ÓPTICO SI: 1 NO: 0	TRONCO	SUBCORTICAL	MEDULAR	CEREBELOSO	POLIREGIONAL	
47	55	4	5	2	2	3,5	0	1	0	0	0	0	0	
38	45	3	4	1	4,5	3,5	0	0	0	0	0	0	1	0
28	38	2	3	1	1	2,0	0	0	0	0	0	1	0	0
32	41	3	4	2	2	4,5	1	0	0	1	0	0	0	0
27	41	2	4	2	3,5	6,5	1	0	0	0	1	0	0	0
35	59	3	5	1	4,5	6,5	1	0	0	0	0	0	0	1
24	44	2	4	1	5	3,5	0	0	0	0	1	0	0	0
42	45	4	4	1	2	3,5	0	0	0	0	1	0	0	0
36	57	3	5	1	2	1,5	0	0	1	0	0	0	0	0
27	38	2	3	1	2	4,0	1	0	0	0	1	0	0	0
34	47	3	4	2	2	1,5	0	0	0	1	0	0	0	0
33	57	3	5	1	2	2,0	0	0	0	0	1	0	0	0
58	62	5	5	2	4	4,5	1	0	0	0	1	0	0	0

SINTOMAS PUROS		RECUPERACIÓN COMPLETA SI: 1 NO: 0	CAIDAS EN LOS 2 AÑOS (EV) NINGUNA: 0 1: 1 2: 2 > 3: 3	TIEMPO			TRATAMIENTO INICIAL MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD SI: 1 NO: 0
SENSORIAL SI: 1 NO: 0	MOTOR SI: 1 NO: 0			ENTRE EL 1ER Y 2DO ATAQUE 0: NINGUNA < 2 años: 1 2 a 5 años: 2 > 5 años: 3	ALCANCE DE DISCAPACIDAD EDSS >4 (AÑOS) 0: No aplica < 2 años: 1 2 a 5 años: 2 > 5 años: 3	EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD (AÑOS)	
0	0	1	0	0	0	8	1
0	0	0	1	1	0	7	0
1	0	0	2	1	0	11	0
0	1	0	0	3	2	9	1
0	1	0	0	3	3	15	1
1	1	0	0	3	3	24	0
0	1	0	3	1	0	20	0
1	1	0	2	1	0	4	1
0	1	1	0	3	0	21	0
0	1	0	1	1	3	12	0
0	1	1	1	1	0	14	0
1	1	0	0	3	0	25	0
0	1	0	0	2	1	4	0

Anexo 3. Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín



Anexo 4. Consulta Externa de Neurología HCAM



Anexo 5. Toma de datos del sistema AS 400.

