



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

***“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON
ESCLEROSIS MÚLTIPLE DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”***

R-2015-3601-101

TESIS QUE PRESENTA

DRA. LYDA VIVIANA VILLAMIL OSORIO

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA

ASESORES

DRA. BRENDA BERTADO CORTES

DR. RAUL CARRERA PINEDA



México, D.F.

Febrero de 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

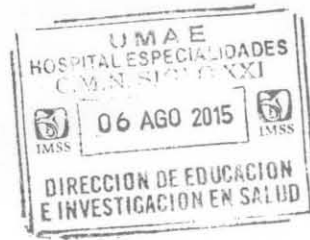


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. RAUL CARRERA PINEDA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO NEUROLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DRA. BRENDA BERTADO CORTÉS
ASESORA DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

MÉXICO
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR.

FECHA 01/07/2015

DRA. BRENDA BERTADO CORTES

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS
MÚLTIPLE DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2015-3601-101

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres Noé y María Antonia quienes siempre me han brindado amor, apoyo incondicional, comprensión, cariño para lograr avanzar por el camino de la vida, gracias a ellos, a su esfuerzo, su arduo trabajo, su ejemplo hoy soy una gran mujer.

A mis hermanas Irma, Milena y Lorena quienes siempre me han apoyado de forma incondicional, me han dado su compañía, respeto, cariño y día a día me motivan a dar todo de mí para lograr los objetivos propuestos y que sé que lo seguirán haciendo para las nuevas metas que a partir de ahora me he propuesto.

A Roberto ese gran hombre quien a diario me recuerda que el amor es parte importante y fundamental en la vida y quien ha sido mi soporte, apoyo y me ha dado múltiples consejos, me ha mostrado tolerancia, respeto, confianza y me brinda la oportunidad de afrontar juntos las situaciones que a diario nos propone la vida.

A mi abuelito Luis que sé que desde el cielo está orgulloso de lo que tanto anhele se haya logrado.

A mi familia y amigos por su apoyo quienes a pesar de estar lejos siempre sus consejos me acompañaron y por enseñarme que podemos superarnos y ser mejor cada día, a mis ahijados y Juan Pablo por esas sonrisas que hacen que las cosas tengan sentido,

A todos mis maestros a quienes hoy les debo sus enseñanzas en el arte de la Neurología y quienes me han orientado para no solo ser una excelente neuróloga si no una gran persona, a la Dra. Brenda Bertado una mención especial ya que siempre me motivo a lograr culminar las metas académicas y por su apoyo y confianza no sólo como docente sino como amiga.

Agradezco a México, al Centro Médico Nacional Siglo XXI y a la Universidad autónoma de México por permitir que los extranjeros podamos cumplir nuestras metas profesionales en sus áreas y ser mis sedes formadoras de las que siempre seré orgullosamente egresada.

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	4
JUSTIFICACIÓN	36
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA / PREGUNTA DE INVESTIGACION	37
HIPÓTESIS	38
OBJETIVO	39
MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS	40
IMPLICACIONES ETICAS	45
RESULTADOS	47
ANALISIS	58
CONCLUSIONES	63
BIBLIOGRAFIA	64
ANEXOS	68

RESUMEN

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLE DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI”

AUTORES: LYDA VIVIANA VILLAMIL OSORIO RESIDENTE (1), BRENDA BERTADO CORTES INVESTIGADOR ASOCIADO 1 (2), RAUL CARRERA PINEDA INVESTIGADOR ASOCIADO 2 (3).

(1) RESIDENTE DE NEUROLOGIA. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI (HE CMN SXXI)

(2) MEDICO ADSCRITO A NEUROLOGIA

(3) JEFE DEL SERVICIO DE NEUROLOGIA HE CMN SXXI

ANTECEDENTES: La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad que se presenta en personas jóvenes generando gran discapacidad, se han descrito factores asociados a la presencia de la misma en las diferentes poblaciones en México hay estudios relacionados con la epidemiología de la enfermedad estos destacan prevalencia pero pocos describen las características clínicas y demográficas de los pacientes.

OBJETIVO: Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con diagnóstico de EM en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio observacional, descriptivo, transversal en pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple de la clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Hospital de Especialidades de CMNSXXI que acudieron a consulta externa o se hospitalizaron en el servicio de Neurología durante los meses de abril de 2014 a abril de 2015.

RESULTADOS: Muestra de 266 pacientes, 65.4% mujeres, 34.6% hombres, edad promedio de 41.22 (DE 11.46), edad mínima del diagnóstico 12 años y edad máxima 66 años, promedio de edad del diagnóstico 32.24 años (DE 9.94). Antes de los 18 años se hizo el diagnóstico a 8.6% y después de los 40 años a 24.8%. Del mes de nacimiento se encontró que enero, febrero, mayo y noviembre con 8.6% de los nacimientos cada uno, marzo y abril

8.3% cada uno, septiembre y octubre 7.9% cada uno, junio y diciembre 7.1% cada uno, julio 9% y agosto 9.8%. Del fenotipo se encontró Síndrome neurológico aislado (CIS) 3.4%, EM remitente – recurrente 82%, EM Secundaria progresiva 13.9% y EM primaria progresiva 0.8%. El 10.9% de los pacientes tenían una relación familiar de parentesco de primer o segundo grado con diagnóstico de esclerosis múltiple de estos 1.5% hermano, 1.9% hermana, 1.1% padre, 0.4% abuelo, 1,1% primo, 2.6% prima, 1.5% tía y 0.8% sobrina con diagnóstico de EM. El 19.9% con ascendencia familiar extranjera de ellos padres extranjeros 5.7%, abuelos 47.2% y bisabuelos 47.2%. Del origen de estos se encontró 86.8% Europeos, 5.7% de América y 7.5% asiáticos. 1 paciente originario de España y el 86.8% originarios del DF. En cuanto al hábito de fumar 26.7% con el mismo y 73.3% sin el mismo.

ANALISIS Y CONCLUSIONES: Los pacientes son en su mayoría mujeres con una relación 1.8:1 M: H, edad promedio de 41.22 (DE 11.46), el fenotipo clínico predominante en nuestra población es el de esclerosis múltiple remitente – recurrente datos similares a lo reportado en la literatura. Nuestros pacientes también cuentan con un antecedente de familiar ascendente extranjero en su mayoría procedentes de Europa y a pesar de que también tienen algún familiar de primer, segundo o tercer grado con diagnóstico de EM nuestra tasa es menor si se compara con otros grupos poblacionales. En nuestra población no se puede indicar la presencia del mes de nacimiento como un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad sin embargo hace falta análisis asociando tasas de natalidad por año y de migraciones para poder asegurar tal hallazgo.

PALABRAS CLAVE:

Esclerosis múltiple, características clínicas, características demográficas, ascendencia extranjera, fenotipo clínico.

1. Datos del alumno	1. Datos del alumno
(Autor)	
Apellido Paterno	Villamil
Apellido Materno	Osorio
Nombre (s)	Lyda Viviana
Teléfono	5548580256
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Medicina
Especialidad	Neurología
No. Cuenta	513711433
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor (es)
Apellido paterno	Bertado
Apellido materno	Cortes
Nombre (s)	Brenda
Apellido paterno	Carrera
Apellido materno	Pineda
Nombre (s)	Raúl
3. Datos de la tesis	3. Datos de la tesis
Título	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLE DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
No. Páginas	72
Año	2015
Número de Registro	R-2015-3601-101

I. INTRODUCCIÓN

A. DEFINICIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, inflamatoria, desmielinizante del sistema nervioso central (SNC), considerada a su vez de tipo autoinmune y tiene una compleja interacción de factores genéticos y ambientales dentro de su fisiopatogenia ⁽¹⁾. En la enfermedad la infiltración linfocítica focal induce un daño en la mielina y en los axones, inicialmente esta inflamación es transitoria y ocurre una remielinización, sin embargo esta no es durable, esto lleva inicialmente a periodos de recuperación pero posteriormente se acumula la discapacidad ⁽²⁾. Se ha descrito que la enfermedad es poco probable sea el resultado de un solo evento causal y parece desarrollarse en poblaciones genéticamente susceptibles, como el resultado de exposiciones ambientales ⁽³⁾.

B. EPIDEMIOLOGÍA

En la esclerosis múltiple (EM) los determinantes etiológicos precisos de su aparición y curso clínico continúan siendo poco conocidos, sin embargo, dentro de la búsqueda de una mayor comprensión de lo que constituye el riesgo de la enfermedad y/o un curso clínico más grave, la epidemiología ha sido invaluable en la clarificación de manera eficiente de factores clave de comportamiento al igual que de factores ambientales y genéticos que modulan el riesgo, incluido el papel del virus de Epstein-Barr (VEB), la radiación ultravioleta, los niveles de vitamina D, el consumo de tabaco y el locus HLA-DR1 dentro del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) ⁽⁴⁾.

El número de personas con EM en el mundo se ha elevado, se estima que incremento de 2.1 millones en 2008 a 2.3 millones en 2013 y la prevalencia global de 30 en 2008 a 33 por 100000 habitantes en 2013 ⁽⁵⁾.

La prevalencia de la EM es muy variable en las diferentes regiones, se encuentra una alta prevalencia de la misma en América del Norte y en Europa con datos de 140 y 108 por 100000 habitantes respectivamente, mientras en África subsahariana del 2.1 y en Asia Oriental 2,2 por 100.000 siendo las áreas de más baja prevalencia ⁽⁵⁾. En Europa, Suecia es el país con una prevalencia de 189 por 100000 habitantes, y en América Latina se ha descrito prevalencia de 18 por 100000 habitantes en Argentina que se ha considerado de riesgo medio para la presencia de la enfermedad ⁽⁵⁾. En la figura 1. Se destaca el mapa de prevalencia por país de la EM ⁽⁵⁾. En México acorde a publicaciones de series hospitalarias y poblacionales se indica un incremento en la prevalencia de la EM, en el norte de México se describe de 13 casos por 100.000 habitantes sin embargo estos datos solo contemplan a la población asegurada en esa región del país ⁽⁶⁾.

En regiones como África, Asia y América Latina se estima alrededor de 5 por 100000 habitantes, sin embargo faltan estudios metodológicamente bien diseñados para afirmar las cifras ⁽⁶⁾. Es de destacar que en los diferentes estudios de epidemiología realizados con base en la enfermedad se han observado diferencias en el género, la edad, el inicio y curso clínico y biomarcadores que incluyen comparaciones entre sujetos teniendo cuenta infección por VEB, niveles de vitamina D, consumo de cigarrillo entre otros ⁽⁴⁾.

La EM se desarrolla en individuos que son genéticamente susceptibles ⁽³⁾ y estudios epidemiológicos genéticos familiares que evalúan los riesgos para familiares con EM ponen de manifiesto una marcada agregación familiar de la enfermedad, los familiares de primer grado tienen 15 a 35 veces más riesgo del desarrollo de la enfermedad, sin embargo esto

no es suficiente para inferir esta importancia genética dado que influencias ambientales también se agregan ⁽⁷⁾. Muchos de estos factores ya sean dinámicos o estáticos se interrelacionan en diferentes etapas de la vida, incluso desde el útero y avanzan hasta la vida adulta y llevan a producir la enfermedad e indicar su curso clínico como lo vemos en la figura 2 ⁽³⁾.

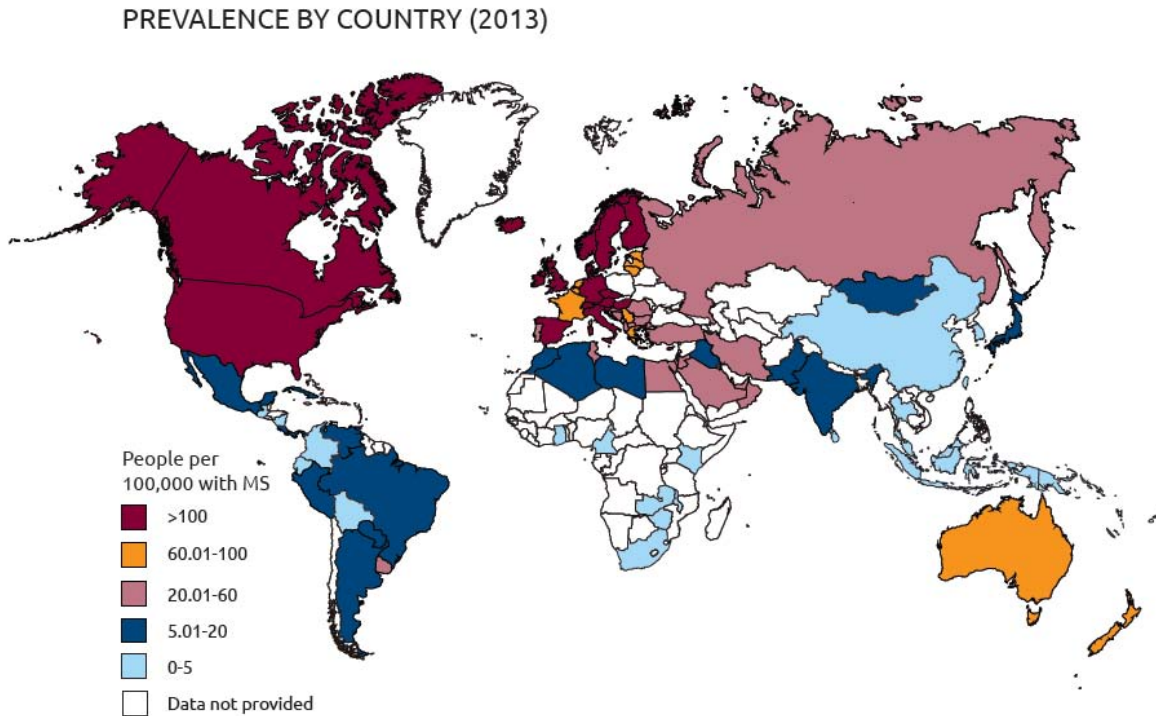


Figura 1. Mapa de prevalencia por país de EM (2013) ⁽⁵⁾

1. Factores de riesgo genéticos:

- **Asociaciones genéticas:** Tipos de antígeno leucocitario humano (HLA) ejercen efecto genético más fuerte en EM, la asociación HLA-DR2 ha sido conocida en el Norte de Europa y en esta misma población se han descubierto diferentes haplotipos (HLADRB1*03, HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*10, HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*14 y HLA-DRB1*08) que pueden asociados tanto positiva como negativamente a la enfermedad ⁽³⁾. Pero tener cierto tipo de HLA no es ni suficiente, ni esencial para el desarrollo de EM y su efecto es más

débil, diferente a si se compara la presencia de HLA específicos en otras enfermedades por ejemplo la Diabetes Juvenil ⁽⁸⁾.

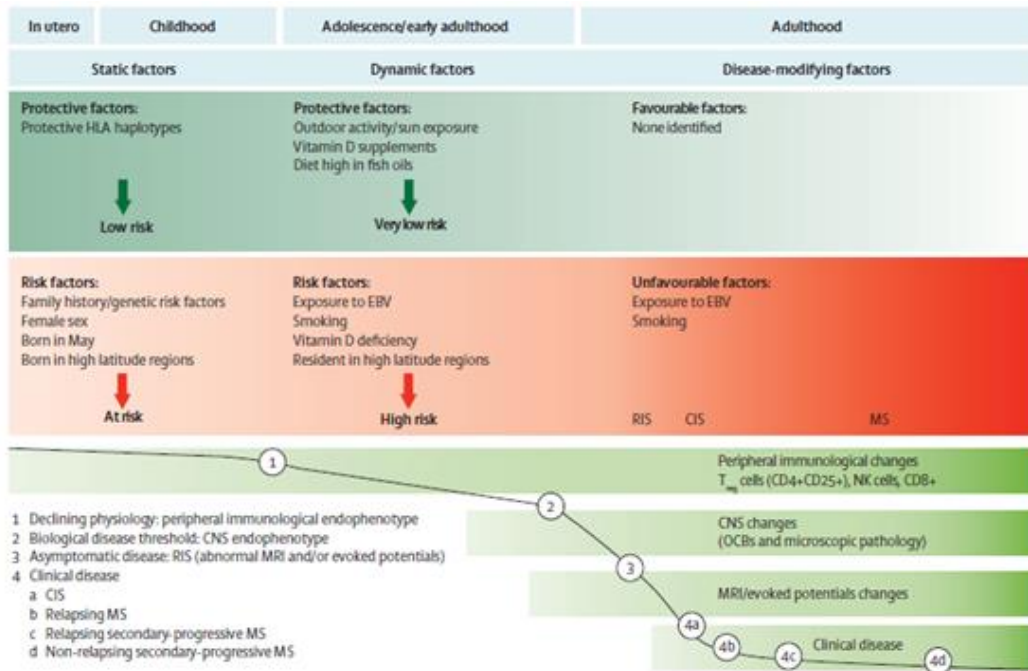


Figura 2. Interrelación de los factores en EM ⁽³⁾

- **Origen étnico:** El riesgo de EM varía según la raza y región geográfica, se presenta con menor frecuencia entre los no blancos que en blancos. La raza se asocia con diferencias clínicas de la enfermedad sin embargo no hay estudios concluyentes, algunos reportan diferencias significativas en la edad de aparición de los síntomas entre los afroamericanos y los blancos, sugieren que los afroamericanos tienen una edad más tardía de inicio de los síntomas, igual estos estudios tienen discrepancias en los resultados lo que refleja diferencias en el diseño y determinación del estudio, las poblaciones evaluadas y factores de confusión, pero también ponen de relieve las limitaciones del uso de la raza para inferir características biológicas subyacentes ⁽⁹⁾.

- **Efecto del origen de los padres:**

Se ha descrito un factor de riesgo importante con mecanismo aun sin dilucidar pero que indica que medios hermanos maternos tienen más riesgo que los medios hermanos

paternos ⁽³⁾. Estudios en gemelos han demostrado tasas de concordancia de 25% en monocigotos y de 5% en dicigóticos, siendo más alta en gemelas mujeres monocigotas ⁽⁸⁾. Las tasas de concordancia se explicarían por patrón de herencia no mendeliana y estarían implicados a su vez el medio ambiente y procesos génicos desconocidos ⁽⁸⁾.

Cerca del 20% de los pacientes con EM tienen un familiar de primer grado con el mismo diagnóstico, los datos no concluyen que sea del mismo fenotipo pero si la presencia de la enfermedad. La tasa del riesgo familiar de recurrencia de la enfermedad es mayor en hijas y hermanos de pacientes con un 4 y 5% respectivamente, otros datos se describen en la tabla 1. ⁽⁸⁾.

- **Género - Sexo:** La EM es más común en mujeres que en hombres, sin embargo, los estudios no han dilucidado alguna justificación convincente para asociación entre los genes implicados en la enfermedad y el cromosoma X, por lo que el aumento de la incidencia de la EM en las mujeres podría estar relacionado directamente con la fisiología femenina y sus hormonas ⁽³⁾.

En un estudio canadiense que participaron todos los casos de EM registrados en Canadá, la proporción de M:H por año de nacimiento aumentó de aproximadamente 1.9 en pacientes nacidos en 1936-1940 a cerca de 3:2 en los nacimientos de 1976 -1980. La proporción del sexo claramente parece disminuir con la latitud, pero a aumentar con el año de nacimiento y la incidencia ⁽¹⁰⁾.

En países como Dinamarca con una población de 5.4 millones, situado a unos 55 ° N entre el Mar Báltico y el Mar del Norte, las tasas de incidencia de EM han sido monitoreados desde 1950 a través de un registro Nacional Danés y describen que la incidencia de aparición de la enfermedad en los hombres se ha mantenido constante de un año a otro, por el contrario, la incidencia de aparición de la enfermedad en las mujeres casi se ha duplicado desde 1970, aumentando para todos los grupos de edad, excepto los adolescentes, y el incremento fue más pronunciado en las mujeres mayores de 40 años ⁽¹⁰⁾.

2. **Factores de riesgo ambientales:** El medio ambiente juega un rol en la determinación del riesgo de EM sin embargo se necesitan factores genéticos para desarrollar la enfermedad ⁽³⁾. Se describen los siguientes factores con evidencia más fuerte de participación:

- **Fumar:** Una asociación positiva entre el consumo de cigarrillo y el riesgo de desarrollo de la enfermedad ha sido encontrada, un riesgo relativo de 1.6 para individuos con elevado índice tabáquico ⁽¹¹⁾. Desde el siglo XIX se ha reconocido el consumo de tabaco como causa de neuropatía óptica bilateral. Los pacientes parecen ser sensibles a los efectos del cigarrillo durante o poco tiempo después de fumar, tal como la acentuación de los síntomas cerebrales: confusión, visión borrosa, diplopía, vértigo y/o ataxia, parestesias, debilidad y fatiga. Estudios sobre la recuperación de neuritis óptica (NO) han descrito que los pacientes que fuman tienen mayor incidencia de discromatopsia especialmente para el color rojo/ verde que los no fumadores ⁽¹¹⁾.

También se describe que el consumo de cigarrillo influye negativamente en la progresión de la enfermedad dado que acelera la transición del tipo remitente – recurrente (RR) a secundaria – progresiva (SP), otro estudio destaca que los pacientes fumadores tienen el doble de probabilidad de tener EM primaria progresiva (PP) que las personas con EM que no fuman. El fumar también se asocia con marcadores de progresión de la enfermedad en la IRM de encéfalo como aumento de la carga lesional y mayor atrofia cerebral ⁽¹¹⁾.

Una relación de dosis-respuesta se ha observado según el número de cigarrillos, los años fumando o paquetes- año fumados (paquetes-año que combina la cantidad y el número de años fumando), por ejemplo, en las cohortes de Salud de Enfermeras, en comparación con los no fumadores, los que tenían 1-9 paquetes - año tuvieron un riesgo relativo de 1,1 (0,8 a 1,6), los que tienen de 10 a 24 paquetes-años un riesgo relativo de 1.5 (1.2 a 2.1), y los que tienen 25 o más paquetes-años de fumar tenían un riesgo relativo de 1,7 (1.2 a 2.4) ⁽¹²⁾.

La relación también sugiere un efecto acumulativo en el tiempo, un aspecto interesante es que se ha encontrado que el mayor riesgo para EM asociada con el tabaquismo se mantiene hasta 5 años después del cese del hábito de fumar ⁽¹²⁾.

Los mecanismos biológicos por los que fumar podría mediar estos efectos son menos claros, porque el tabaco contiene varios componentes pro y antiinflamatorios ⁽¹²⁾. El tabaco y el humo resultante de los cigarrillos contienen más de 4.500 compuestos y productos químicos, entre ellos varios agentes carcinógenos conocidos y otras sustancias tóxicas. Entre estas sustancias algunos con conocido efecto inmunomodulador, más particularmente nicotina. Los efectos inmunomoduladores de la nicotina se han estudiado bien, y se demostró que afecta de forma significativa la inmunidad innata y la humoral ⁽¹²⁾.

- **Virus del Epstein Barr:** Cerca del 99% de las personas con EM han sido infectadas con virus del Epstein Barr (VEB) en comparación con los controles sanos de la misma edad, las personas con altos títulos de anticuerpos (ac) anti-EBV (EBNA) tienen un mayor riesgo de desarrollar EM comparados con quienes tienen títulos bajos ⁽³⁾.

La relación parece ser temporal: los títulos de anticuerpos plasmáticos contra el antígeno nuclear EBV 1 (EBNA1) aumentan varios años antes de la aparición de los síntomas neurológicos de EM. Además, las personas con antecedentes de mononucleosis infecciosa tienen un mayor riesgo de desarrollar EM ⁽³⁾. Otros marcadores son el EBNA2 y el antígeno de la cápsula viral el VCA, sin embargo el EBNA 1 se expresa de forma más constante en células B de memoria infectadas, manteniendo los niveles de los títulos detectables durante convalecencia permaneciendo estables toda la vida ⁽¹²⁾.

- **Vitamina D:** La exposición a la luz solar asociada a los niveles de vitamina D son posibles explicaciones para la asociación entre la latitud y la incidencia de la EM. Datos

experimentales y epidemiológicos sugieren que la vitamina D es el mediador del efecto de la luz solar ⁽³⁾.

La evidencia más fuerte de un papel de la vitamina D proviene de un estudio prospectivo de casos y controles en el personal militar estadounidense, en la que se encuentran altas concentraciones séricas de 25-hidroxicolecalciferol y con efecto protector contra la EM ⁽³⁾.

Un aspecto importante con respecto a la exposición al sol y la vitamina D es que no parece estar limitada a una fase de la vida, más bien, los estudios demuestran efectos para EM con la exposición al sol o vitamina D en diferentes fases de la vida, que van desde la primera infancia hasta la edad adulta ⁽¹²⁾. Mientras que algunos estudios muestran que la infancia y la adolescencia pueden ser particularmente importantes, otros estudios encuentran que las medidas de la exposición acumulada (por ejemplo, el cáncer de piel) o las medidas de exposición en la vida adulta (por ejemplo, la exposición solar ocupacional) son importantes también ⁽¹²⁾.

- **Latitud:** Dentro de las regiones de clima templado, la incidencia y la prevalencia de la EM se incrementa según la latitud ⁽³⁾. La variabilidad geográfica precisa que en su distribución la frecuencia de la EM es creciente cuando aumenta la latitud y esto se ha confirmado en los meta-análisis de la prevalencia y la incidencia, un estudio reciente llevado a cabo en Australia encontró un gradiente latitudinal en la incidencia de eventos desmielinizantes, con la tasa de incidencia cada vez mayor por 9,55% por aumento en el grado de latitud ⁽¹²⁾. En Australia, la prevalencia de EM en Hobart, Tasmania meridional, es de 75.6 por 100000 en comparación con una prevalencia del 11 por 100000 en el norte de Queensland ⁽³⁾.

En Noruega la prevalencia no aumenta con la latitud, pero se hace una correlación negativa con la proximidad de las zonas pesqueras costeras y el subsecuente consumo de peces ⁽³⁾.

Algunos de los datos de la distribución geográfica de la EM se pueden explicar en función

de la etnia y factores genéticos, pero la latitud parece ser el factor más fuerte de riesgo después de controlar el origen étnico ⁽³⁾.

Un gran análisis combinado de los nacimientos en el hemisferio norte encontró un exceso (alrededor de 10%) de EM entre las personas nacidas en primavera (y por tanto con la gestación del feto en invierno) y un déficit relativo (alrededor de 10%) entre los nacidos en otoño (y por lo tanto tener gestación del feto en verano) ⁽¹²⁾. Los resultados de un estudio reciente en el hemisferio sur fueron consistentes con esto (un exceso en la primavera y un déficit en otoño). Por otra parte, este último estudio observó una fuerte asociación inversa entre los rayos ultravioleta (UVR) en el primer trimestre y el riesgo de EM ⁽¹²⁾.

- **Mes de nacimiento:** Estudios han estimado que el riesgo de desarrollar EM al norte del ecuador para los individuos nacidos en el mes de mayo fue 9.1% más alto de lo esperado y 8.5% menor de lo esperado para los nacidos en el mes de noviembre ⁽³⁾. Un efecto más pronunciado se ha encontrado en Escocia con un 31% más de nacimientos de pacientes con EM en abril y 20% menos de nacimientos en noviembre para pacientes con EM ⁽³⁾.

La interacción entre el factor genético dado por el HLA-DR15 y el mes de nacimiento y la presencia de EM también se ha tratado de dilucidar ⁽¹²⁾. En un estudio de 4.834 personas con EM y un número similar de controles, las personas con EM que nacieron en abril tenían más frecuentemente resultados positivos para HLA-DR15. (10,3% de HLA-DR15+ frente al 7,8% de HLA-DR15- que nacieron en abril con $P= 0,004$), mientras que en los nacidos en noviembre fue menos frecuente el resultado positivo para HLA-DR15 (6,0% de HLA-DR15+ vs 7,9% de HLA-DR15- de los nacidos en noviembre, $P=0.023$), aunque esto proporciona cierto apoyo a la idea de que el mes de nacimiento podría interactuar con el HLA-DR15 en la EM, los investigadores no han observado un efecto del mes de nacimiento en el riesgo de presentar EM en la muestra total y no se examinó la interacción directa ⁽¹²⁾.

El efecto del mes de nacimiento sobre el riesgo de EM se ha reportado en numerosos grupos y ha sido interpretado como evidencia de la exposición ambiental durante el periodo prenatal que puede influir en el riesgo a futuro de padecer EM ⁽¹³⁾. Una publicación reciente por Fiddes y cols. Sugiere que estos resultados reflejar el fracaso de los estudios en ajustar por factores de confusión que probablemente varían según las zonas y las cohortes incluidas en estos estudios, al controlar adecuadamente estos factores de confusión en los análisis que muestran ajustes por año y lugar de nacimiento se reducen estos factores y se elimina el efecto del mes de nacimiento en el riesgo de la EM ⁽¹³⁾; un estudio realizado en Noruega realizó un análisis acorde a los ajustes de factores de confusión tales como año, mes, lugar de nacimiento para todos los pacientes con EM que nacieron entre 1930 y 1979 y describieron a su vez la relación con familiares de primer grado y la población de referencia encontrándose antes de ajustar los datos un 13% menos nacimientos con EM de lo esperado en febrero, un 10% más de lo esperado en abril, y el 15% más de lo esperado en diciembre, luego de los ajustes los resultados de febrero y diciembre fueron significativos y luego de un nuevo ajuste por año de nacimiento, no había ya aumento en padecer EM en los nacidos en diciembre, mientras que el aumento de EM en los nacimientos de abril se hizo aún más fuerte ⁽¹³⁾. Familiares de primer grado de pacientes con EM que no tenían EM tuvieron tasas de natalidad significativamente más bajas en abril que los pacientes con EM, lo que corrobora que el patrón de aumento de la tasa de natalidad en abril fue el único de riesgo para los pacientes con EM ⁽¹³⁾.

En el hemisferio sur hay un exceso relativo de esclerosis múltiple en personas nacidas en noviembre – diciembre en comparación con referencias de mayo – junio ⁽¹⁴⁾. Este patrón es consistente con el patrón reportado por Willer y cols en su estudio más amplio en el hemisferio norte dado que las estaciones son invertidas. Los resultados muestran una

depresión en la esclerosis múltiple en personas nacidas en mayo-junio, cuando un efecto protector es evidente, en comparación con un pico en los nacidos en noviembre-diciembre, reflejando así el patrón del hemisferio norte de un pico asociado con nacimientos en mayo y un déficit asociado con nacimientos en noviembre ⁽¹⁴⁾. No se encontró interacción entre este patrón y región de nacimiento dentro de Australia, ni con el sexo o la década de nacimiento; esto también fue consistente con los hallazgos de Willer y cols para la región, el sexo, y la década de nacimiento en Canadá ⁽¹⁴⁾.

El alto riesgo de esclerosis múltiple para la gente nacida en noviembre y diciembre es consistente con bebés que han experimentado los niveles más bajos de radiación ultravioleta durante el primer trimestre de la gestación ⁽¹⁴⁾. De hecho, el patrón del mes de nacimiento en el hemisferio sur era explicado por el mes y la radiación ultravioleta del ambiente específico de la región durante el primer trimestre, y este efecto del mes de nacimiento no persistió después del ajuste por radiación ultravioleta durante el primer trimestre ⁽¹⁴⁾.

En el estudio Australiano niveles diarios más bajos del promedio de radiación ultravioleta durante el primer trimestre predijo un mayor el riesgo de EM independiente al mes de nacimiento ⁽¹⁴⁾, esta asociación fue no lineal, encontrándose así una asociación inversa entre un ambiente con baja radiación ultravioleta en el primer trimestre y un mayor riesgo de esclerosis múltiple en la descendencia ⁽¹⁴⁾.

Entre los pacientes canadienses con EM 8,5% menos de lo esperado nacieron en noviembre, en comparación con otros meses y ligeramente más, pero no de forma significativa nacieron en mayo ⁽¹⁵⁾; este hallazgo se replicó en pacientes británicos con EM, donde el número de nacido en ambos meses fueron significativamente diferentes de los sujetos control ⁽¹⁵⁾. El conjunto de datos global de los pacientes con EM nacidos en el hemisferio norte mostró un aumento del 13% en el riesgo de esclerosis múltiple para los

nacidos en mayo en comparación con noviembre (95% intervalo de confianza del 5% al 22%)⁽¹⁵⁾.

En el estudio Canadiense se utilizó se utilizó hermanos no afectados como un segundo grupo de control, para eliminar de forma potencial factores de confusión por las diferencias étnicas en los patrones estacionales o de nacimiento por la supervivencia de los cuales está influenciado el mes de nacimiento⁽¹⁵⁾, los controles de hermanos no afectados confirmaron y ampliaron los resultados, ya que también diferían de los controles de población en una dirección opuesta a la de sus hermanos afectados. Esto puede ser visto como una confirmación interna del efecto de mes de nacimiento sobre el riesgo⁽¹⁵⁾. Dentro de las posibles explicaciones de asociación entre el mes de nacimiento y el riesgo de EM que se han indicado son las variaciones según la temporada y probablemente interactúa con el desarrollo del SNC o del sistema inmunológico, o ambos. Entre factores candidatos son folatos materno, peso al nacer, infecciones por virus y factores de la época del nacimiento, pero muchas interacciones cíclicas quedan aún por identificar⁽¹⁵⁾.

- **Momento de la exposición:** Debido a que la edad media de aparición de la EM es aproximadamente a los 30 años, hay un largo período desde el nacimiento al diagnóstico para actuar los factores ambientales⁽³⁾, los efectos de la migración entre regiones geográficas de alto riesgo y de bajo riesgo han sido examinados en muchas poblaciones, aunque existe la posibilidad de sesgo debido a la diferencia de la migración, estos estudios muestran consistentemente que el riesgo de EM está influenciado por lo menos en cierta medida por el país de origen del migrante⁽³⁾.

Estudios han informado que la primera generación afro-caribeña y asiática de inmigrantes en Gran Bretaña tienen una incidencia mucho menor de EM que sus contrapartes de la segunda generación nacida en el Reino Unido⁽³⁾. A pesar de los límites de pequeños tamaños de muestra, una edad crítica se ha sugerido: inmigrantes que emigran antes de la

adolescencia adquieren el riesgo de su nuevo país, mientras que los que emigran más tarde retienen el riesgo de su país de origen ⁽³⁾. No obstante, datos sobre una población migrante en Australia sugieren que esta edad crítica podría extenderse hasta la edad adulta. El riesgo de desarrollar EM cae notablemente después de la edad de 50 años, lo que implica que los factores de riesgo ambientales no son capaces de inducir el desarrollo de EM después de un cierto punto de tiempo ⁽³⁾.

C. FISIOPATOLOGÍA

La característica patológica de la EM es la presencia de múltiples áreas focales de pérdida de mielina en el SNC que reciben el nombre de placas o lesiones ⁽¹⁶⁾; la desmielinización está acompañada por gliosis variable, inflamación y por la relativa preservación axonal. Las lesiones se diseminan en todo el SNC con una predilección por los nervios ópticos, médula espinal, tallo cerebral, cerebelo y materia blanca yuxtacortical y periventricular y también tiene afectación de la sustancia gris cortical aunque se considera que afecta principalmente a la sustancia blanca del SNC ⁽¹⁶⁾.

Las lesiones de EM de la sustancia blanca evolucionan de manera diferente durante la fase temprana y la fase crónica de la enfermedad, dentro de cada fase se encuentran diferentes tipos de placa y estas en diferente etapa de actividad ⁽¹⁶⁾. Los mecanismos de daño del SNC en EM se resumen en la imagen 3 ⁽¹⁸⁾. Histológicamente, varios procesos básicos impulsan la formación de placas: inflamación, degradación de la mielina, astrogliosis, lesión de los oligodendrocitos, neurodegeneración, pérdida axonal y la remielinización ⁽¹⁶⁾.

1. Mecanismos de desmielinización primaria:

Los estudios de biopsias tomadas de tejido de pacientes con EM sugieren que hay diversos mecanismos que llevan a la destrucción de la mielina ⁽¹⁷⁾. Estos mecanismos se pueden

revisar en las lesiones desmielinizantes activas. Las lesiones generalmente están constituidas por infiltrado de macrófagos que son inmunoreactivas para todas las proteínas de la mielina, incluyendo las proteínas de mielina menores como la glicoproteína del oligodendrocito de mielina (MOG) ⁽¹⁷⁾.

Mediante el estudio de lesiones de tipo desmielinizantes en etapa activa, se han descrito cuatro patrones de destrucción de la mielina, todos los patrones muestran células T y reacción inflamatoria de macrófagos. Los patrones I y II pueden ser reproducidos en modelos animales, en la cual hay toxinas macrófagos como el TNF-alfa o especies reactivas de oxígeno (modelo I), o anticuerpos y complemento (Patrón II), en estos patrones el objetivo principal es la destrucción de la vaina de mielina ⁽¹⁷⁾.

En los patrones III y IV parecen ser los mismos oligodendrocitos que sufren la degeneración, estos patrones no han sido reproducidos en modelos animales ⁽¹⁷⁾.

2. Mecanismos de daño en EM

- Activación periférica: células T CD4⁺ que son potencialmente autoagresivas escapan al control de mecanismos de control tímico, estas células autorreactivas se activan fuera del SNC en respuesta a diferentes eventos (infecciones, antígeno entre otros), estos se expanden clonalmente, producen citosinas e incrementan moléculas de adhesión (VCAM e ICAM) o integrinas ($\alpha 4$ integrina) en su superficie con lo que se permiten su paso al SNC ⁽²⁰⁾.

- Pasaje de linfocitos activados al SNC: linfocitos atraviesan la BHE a través de diferentes pasos: débil adhesión de los leucocitos al endotelio, activación de leucocitos mediada por quimiocinas que expresa metaloproteinasas y estas permiten degradación de membrana basal y por ultimo migración de los leucocitos por diapédesis al SNC ⁽²⁰⁾.

- Reactivación de los linfocitos en SNC: Ya en el SNC las células T reconocen al antígeno (ag) específico unido al CMH de los astrocitos o de la microglia son reactivadas y producen

mediadores inflamatorios y se desarrollan respuestas de tipo Th1, Th2 y Th 17 con secreción de citosinas y así con inducción del proceso de desmielinización y daño axonal ⁽²⁰⁾.

3. Daño axonal en Esclerosis Múltiple:

La unidad oligodendrocito – mielina – axón representa una especialización estructural y funcional única en el SNC, la mielina aumenta el diámetro del axón, la velocidad de conducción y contribuye también a la protección y trofismo del axón ⁽¹⁸⁾.

Se considera que la disfunción neurológica aguda en las recaídas se basa en el bloqueo de la conducción por la despolarización de la membrana plasmática axonal, aunque esto se ha considerado ser reversible debido a que los canales iónicos se pueden redistribuir a lo largo del axón desmielinizado y restaurar la conducción ⁽¹⁷⁾. El daño del axón se puede explicar debido a la expresión anormal de canales iónicos de sodio sobre la membrana y en ese intento de restaurar la conducción aumenta la entrada de sodio y se lentifica la conducción para luego bloquearse, a su vez también las cascadas intracelulares de calcio conducen a degeneración axonal, datos que se observan en la figura 3. ⁽¹⁸⁾.

La discapacidad irreversible se acumula con el tiempo y se atribuye a la disfunción y pérdida axonal persistente, el daño se produce durante la formación de las placas y durante la actividad de las mismas se pronuncia el daño con la reducción de la densidad axonal mediado por la reacción inflamatoria y en la placa inactiva se pierde hasta un 75% de la densidad del axón ⁽¹⁷⁾. Los factores asociados al daño axonal incluyen citoquinas, óxido nítrico, proteasas, superóxidos, células T CD8 +, y la excitotoxicidad del glutamato y se ha encontrado cambios patológicos en los axones detectables de forma temprana sobre la base de la acumulación de la proteína precursora de amiloide cambios mediados por inflamación y la transección de los axones ^(18,20).

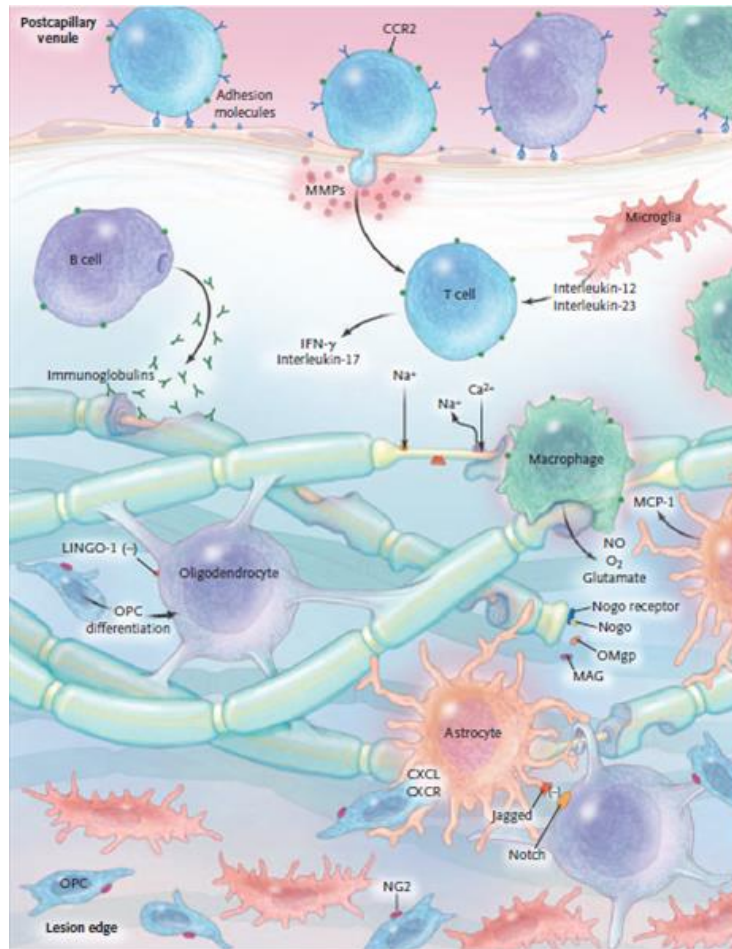


Figura 3. Mecanismos fisiopatológicos en EM ⁽¹⁸⁾

4. Placas en Esclerosis múltiple:

Los acontecimientos que se inician en la formación de la placa inflamatoria en la EM se originan en la pérdida de integridad de la barrera hemato – encefálica en personas genéticamente predispuestas. La principal hipótesis es acerca de una infección sistémica que causa sobrerregulación de las moléculas de adhesión en el endotelio cerebral y medula espinal que permite que los leucocitos entren al SNC que está inmunológicamente privilegiado y si estos linfocitos reconocen antígenos contra la mielina se inician una serie de eventos en cascada que forman reacciones inflamatorias agudas llevando a la formación

de lesiones desmielinizantes. Las lesiones se desarrollan principalmente en la sustancia blanca y afectan a la vaina de mielina y a los oligodendrocitos ⁽¹⁸⁾.

Las placas activas agudas son muy frecuentes en la EM de tipo RR y representan la explicación patológica de los ataques clínicos, las lesiones que se encuentran son placas hipercelulares desmielinizadas infiltradas de forma masiva por macrófagos distribuidos uniformemente a lo largo formando la clásica lesión de “mar de macrófagos” como se visualiza en la figura 4 ⁽¹⁶⁾.

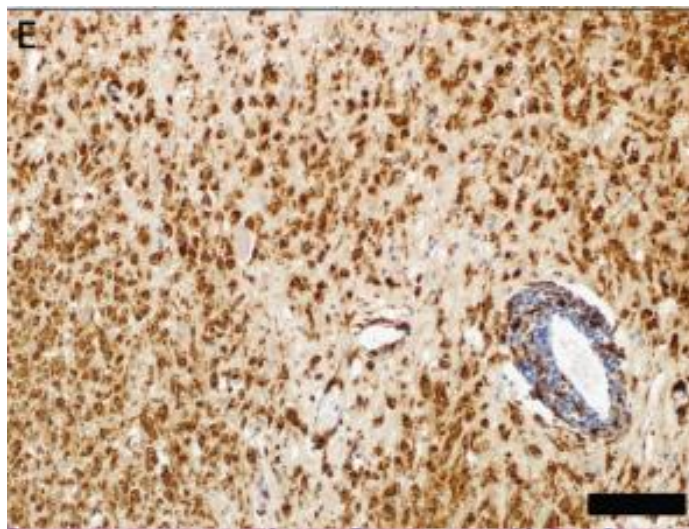


Figura 4. Patrón II de EM, Imagen patología clásica de “mar de macrófagos”

Las placas crónicas son más frecuentes que las lesiones activas en la EM, son desmielinizantes, en el borde presencia de macrófagos y el centro hipocelular inactivo, con pérdida de axones y de oligodendrocitos y hay una lenta expansión de la microglia activada en el borde de la lesión y los astrocitos producen fibras gliales y finalmente una cicatriz glial ⁽¹⁶⁾.

Las lesiones en EM pueden ser clasificadas dentro de cuatro patrones inmunes (Figura 5.) lo que sugiere que el sitio objetivo de las lesiones y los mecanismos de desmielinización varían entre pacientes ^(16,19).

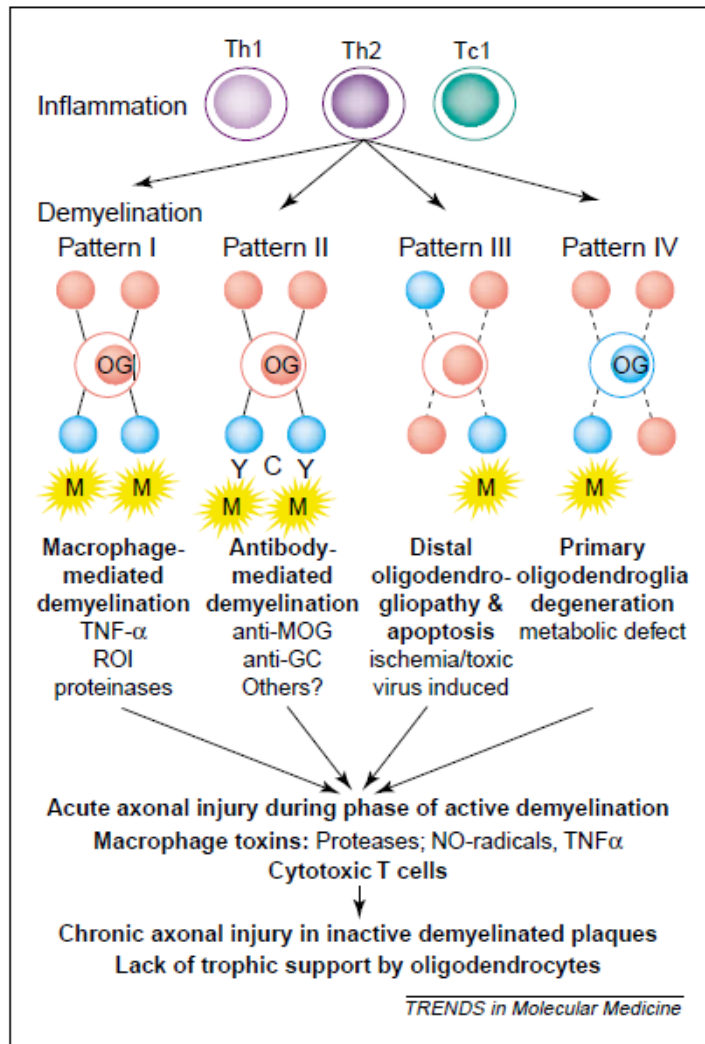


Figura 5. Diferentes patrones inmunes en EM.

- Patrón I: Mediado por anticuerpos:

Patrón de desmielinización inducido por toxinas de macrófagos, las moléculas candidatas son TNF-alfa, IFN-gamma, óxido nítrico o especies reactivas de oxígeno entre otros, existe una amplia variabilidad en la presencia o ausencia así como en los títulos de estas moléculas en el suero y/o LCR de pacientes con EM, se plantea la hipótesis de una expresión-subtipo específico, además de la dependencia de la actividad de la enfermedad ⁽¹⁷⁾. Este patrón se caracteriza por distribución perivenosa de las lesiones, expansión radial

de las mismas, infiltrados compuestos de células T y de macrófagos ⁽¹⁹⁾. Este patrón se ha encontrado en el 15% de las biopsias realizadas en los pacientes con EM ⁽¹⁶⁾.

- Patrón II: Mediado por anticuerpos

Se caracteriza por lesiones bien delimitadas, desmielinización activa, asociada a depósitos de complemento, con inmunoglobulinas, pérdida variable de oligodendrocitos y áreas de remielinización, este patrón se ha encontrado en el 58% de las biopsias realizadas en pacientes con EM ⁽¹⁶⁾.

Se encuentran anticuerpos contra las proteínas de la mielina y requiere la activación de la cascada del complemento que media la lisis de las proteínas de la mielina ⁽¹⁷⁾. Las lesiones se encuentran en una distribución perivenosa, con infiltrados de células T causando la inflamación y macrófagos, con activación de la microglia ⁽¹⁹⁾.

- Patrón III: Oligodendrogliopatía distal

En el patrón III las lesiones se caracterizan por una pérdida temprana y sustancial de la glicoproteína asociada a la Mielina (MAG) lo que lleva a una oligodendrogliopatía distal ⁽¹⁷⁾. Estas lesiones se encuentran en el 26% de las biopsias de los pacientes con EM. Las lesiones muestran desmielinización activa con apoptosis de los oligodendrocitos y pérdida preferencial de los componentes de la mielina periaxonal en un fondo inflamatorio ⁽¹⁶⁾. El centro de la placa es inactivo y desprovisto de oligodendrocitos, no hay evidencia de inmunoglobulina o de activación del complemento o depósitos del mismo en este patrón ⁽¹⁶⁾.

En la patología encontramos inflamación ocasionada por células T y macrófagos, vasculitis de pequeño vaso con daño celular endotelial y trombosis de los microvasos, el mecanismo propuesto para ello es vasculitis mediada por células T con daño isquémico secundario de la sustancia blanca ⁽¹⁹⁾.

- Patrón IV: Daño primario del oligodendrocito con desmielinización secundaria

Es un subtipo raro de desmielinización y se ha encontrado en pacientes con EM de tipo primaria – progresiva (EMPP) ⁽¹⁷⁾ y sólo en el 1% de las biopsias de pacientes con EM ⁽¹⁶⁾. Degeneración de oligodendrocitos no apoptótica en una pequeña área de sustancia blanca adyacente a un borde de una lesión bien definida es la principal característica, la muerte primaria de los oligodendrocitos se cree es debido a una vulnerabilidad de estas células contra los mediadores de la inflamación, sin embargo no hay estudios que realmente expliquen este patrón ⁽¹⁷⁾. También se ha descrito una probable hipótesis de defecto genético del oligodendrocito sin embargo no ha sido dilucidada ⁽¹⁹⁾.

D. MANIFESTACIONES CLINICAS Y CURSO CLINICO DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE

Las manifestaciones clínicas y el curso clínico de la EM son variadas y se caracteriza por presencia de recaídas y de progresión los cuales no se pueden predecir, sin embargo manifestaciones que traducen localización preferente de las lesiones de sustancia blanca en el SNC son importantes para el diagnóstico de la enfermedad.

1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones motoras de la EM incluyen debilidad por afección de vías motoras en grado variable de las extremidades superiores e inferiores; espasticidad que depende de la velocidad de la afección de los reflejos de estiramiento muscular (REMS) y la debilidad, lo que afecta el tono muscular, la resistencia al movimiento pasivo, presentándose

contracturas, alteraciones en la destreza, marcha, espasmos, calambres y alteración en el patrón de sueño; y la ataxia que se manifiesta por la anormalidad en la coordinación manual, en la marcha y apendicular ⁽²¹⁾. La debilidad afecta hasta el 89% de los pacientes con EM en algún momento en el curso de la enfermedad, la debilidad focal en las extremidades se debe generalmente a la afectación del tracto corticoespinal, y esta lesión se acompaña de datos de neurona motora superior ⁽²²⁾.

La EM puede producir síntomas somatosensoriales como pérdida de sensibilidad en cualquier distribución anatómica y cualquier combinación de pérdida de dolor, temperatura, tacto fino, parestesia y cinestesia ⁽²¹⁾.

Algunos síntomas se describen como positivos tales como parestesias, hiperestesia, alodinia y disestesias. Los síntomas sensitivos se describen en un 43% de los pacientes como la manifestación clínica inicial ⁽²¹⁾.

La mielitis transversa se presenta en los pacientes con EM afectando la parte motora, sensitiva y disfunción de esfínteres, pero generalmente esta mielitis suele ser parcial, puede aparecer afección sensitiva como una sensación similar a tener una banda en el abdomen o en el tórax que aprieta y que sugiere la afección de tractos posteriores ⁽²¹⁾. Los síntomas sensitivos afectan al 87% de los pacientes con EM en algún momento del curso de la enfermedad, pueden durar segundos a minutos, si duran más de 24 horas pueden reflejar actividad de la EM ⁽²²⁾. Otras manifestaciones sensitivas incluyen al síntoma de Lhermitte que se describe como una sensación de choque eléctrico que recorre la columna luego de la flexión del cuello y se produce hasta en un tercio de los pacientes con EM ⁽²²⁾.

Dentro de la EM se han descrito patrones de afección de la pérdida visual, se describe la neuritis óptica (NO) típica la cual se caracteriza por cuadro clínico subagudo de visión borrosa o pérdida de la agudeza visual que evoluciona a lo largo del día ⁽²²⁾, es unilateral,

con dolor con los movimientos oculares y presencia de un escotoma que describen como un “punto ciego”. El grado de la afección visual puede ir desde la desaturación del color hasta la pérdida total de la visión ⁽²¹⁾. La fundoscopia puede estar normal hasta en dos tercios de los pacientes afectados, el otro tercio presenta datos de papilitis, la NO de características desmielinizante aguda es aproximadamente el síntoma inicial en el 20% de los pacientes con EM y afecta alrededor de la mitad de los mismos en algún momento del curso de la enfermedad ⁽²²⁾.

Las manifestaciones de la afección de nervios de cráneo y del tallo cerebral evidencian síndromes que incluyen diplopía (afección de III, IV, VI), oftalmoplejia internuclear (fascículo longitudinal medial), debilidad facial o mioquimia (VII NC), vértigo (VIII NC) o síntomas bulbares como disfagia, disartria y debilidad lingual (NC: IX, X, XII), alteración de la sensibilidad facial (V NC en algún lado de su recorrido. Síntomas menos comunes son la pérdida de la audición y signos bulbares graves ⁽²²⁾.

Existe en la EM gran afectación cognitiva la cual se estima una prevalencia de un 50 a 75%, esta afecta negativamente la calidad de vida y las actividades de la vida diaria, dado que se disminuye la atención, la velocidad de procesamiento, pérdida de la memoria, pérdida de las habilidades viso - espaciales y alteración en la función ejecutiva ⁽²¹⁾.

La fatiga uno de los síntomas más importantes que induce discapacidad en la enfermedad y no causa alteraciones evidentes en la exploración neurológica, se produce generalmente posterior a la realización de acciones motoras repetitivas, depresión, mal patrón de sueño, comorbilidades como anemia e hipotiroidismo y efectos secundarios de los medicamentos ⁽²¹⁾.

Se han encontrado crisis epilépticas hasta en 1 a 5% de los casos de pacientes con EM y otros casos de pacientes con movimientos estereotipados, repetitivos, presencia de acinesia, espasmos tónicos, distonia, torticolis, disartria, espasmo hemifacial, mioquimias,

mioclonias segmentarias, hipo, ataxia episódica y algunos tipos de neuralgia como del trigémino o glossofaríngeo ⁽²¹⁾.

El dolor es un síntoma frecuente y contribuye a la discapacidad y la alteración en la calidad de vida, frecuentemente ubicado en las extremidades y el tronco. Actividad de la enfermedad puede ocasionar dolor como en la neuritis óptica que a su vez también ocasiona fotofobia en los pacientes ⁽²¹⁾.

2. CURSO CLINICO DE EM

Desde el inicio del conocimiento de la Esclerosis múltiple se han descrito diferentes fenotipos de esta, en 1996 se publicó un consenso que describen cuatro cursos clínicos de la enfermedad: Remitente – recurrente (EMRR), Secundaria progresiva (EMSP), Primaria progresiva (EMPP) y progresiva recurrente (EMPR) ⁽²³⁾. Debido a la evolución en el conocimiento de la enfermedad en el 2013 bajo el auspicio de las diferentes entidades que se ocupan de la enfermedad se inició la revisión y se definió el curso clínico de la EM estableciéndose una nueva clasificación de los fenotipos y se publicó la misma en mayo de 2014 ^(23,24).

Se continúa conservando los fenotipos clínicos de: Remitente – recurrente y de progresión con algunas modificaciones dado a la evaluación de la enfermedad medida por la actividad y la progresión continua de la discapacidad. El fenotipo de EM progresiva recurrente se ha eliminado y ahora se clasifica como primaria progresiva con actividad. El síndrome clínico aislado o síndrome neurológico aislado (CIS) se considera como un fenotipo de la enfermedad, el síndrome radiológico aislado no se considera como tal ⁽²³⁾. En la figura 6. Se detallan los diferentes fenotipos clínicos.

- **Descripción de los fenotipos**

- Remitente – Recurrente:

El CIS es un síndrome bien definido como la neuritis óptica, una disfunción del tallo cerebral, una disfunción cerebelosa o una mielitis parcial que en la actualidad se considera parte del espectro de la EM remitente – recurrente. El CIS puede estar activo o inactivo ⁽²⁴⁾. Se clasifica como activo cuando un evento clínico se presenta o cambios radiológicos como lesiones que captan contraste o nuevas lesiones visibles en un T2 en IRM de encéfalo. Por ejemplo, un episodio mielitis de parcial en ausencia de actividad de la IRM se considera 'CIS inactivo". El CIS puede cumplir o no los criterios de McDonald 2010 de EM remitente-recurrente ⁽²³⁾.

La EM también se caracteriza en activa o inactiva dentro de un plazo determinado ya sea 6 o 12 meses, sin embargo lo recomendado en imagen es seguimiento anual ⁽²³⁾.

Se destacan recaídas clínicas como episodios agudos o subagudos de nuevos o incremento en disfunción neurológica seguidos por una total o parcial recuperación en la ausencia de fiebre o infección o evidencia de una pseudo –recaída o exacerbación ^(23,24), definición que también conocemos como brote ⁽²²⁾.

Cuando se describe actividad en la imagen de IRM se indica la aparición de lesiones hiperintensas en el T1 con contraste o lesiones hiperintensas en T2 nuevas o inequívocamente de mayor tamaño ⁽²³⁾.

- Enfermedad progresiva:

La enfermedad progresiva, ya sea primaria progresiva o secundaria progresiva, tiene cuatro posibles sub - clasificaciones teniendo en cuenta el nivel de discapacidad ⁽²³⁾. Como se visualiza en la figura 6.

- a. Activa y con progresión (individuo ha tenido un ataque y también está empeorando gradualmente)

- b. Activo pero sin progresión (por ej. individuo tiene un ataque en un plazo determinado previo, es decir, 1 año, 2 años)
- c. Inactiva pero con progresión (por ejemplo, disminuida la velocidad al caminar).
- d. Inactiva y sin progresión (enfermedad estable) ^(23,24).

Síndrome neurológico aislado	Inactivo
	Activo*
EM remitente recurrente	Inactivo
	Activo*
<p>Primaria progresiva (acumulación progresiva de la discapacidad desde el inicio)</p> <p style="text-align: center;">↑</p> <p style="text-align: center;">Enfermedad progresiva</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>Secundaria progresiva (acumulación progresiva de la discapacidad después de un curso inicial de remisiones y recaídas)</p>	Activa* y con progresión#
	Activa* pero sin progresión
	Inactiva pero con progresión#
	Inactiva y sin progresión (estable)
<p>* Actividad: recaídas clínicas y/o Lesiones en IRM captantes de contraste Gadolinio, o lesiones nuevas en T2.</p> <p># Progresión medida por la evaluación clínica desde el inicio de forma anual</p>	

Figura 6. Diferentes fenotipos clínicos de la EM ^(23,24).

Los avances importantes de esta clasificación indica que en algunos ensayos se sugirió que una proporción de individuos con EM de tipo primaria progresiva tiene recaídas y/o lesiones captantes de gadolinio, e identificar este grupo es importante debido a que teóricamente, puede responder de manera diferente a una terapia modificadora de la enfermedad que un paciente con enfermedad progresiva sin actividad ^(23,24).

La enfermedad progresiva se puede definir más de "n" el tiempo, por ej. 1 año, de forma clínica como el aumento documentado de manera constante y objetivo de la disfunción /

discapacidad neurológica, sin recuperación y fluctuaciones y puede ocurrir una fase de estabilidad. Por la imagen de IRM no se ha establecido alguna medida estandarizada ^(23,24). La progresión de la enfermedad está reservado exclusivamente para los pacientes en una fase progresiva de la EM, la progresión confirmada o empeoramiento describe un aumento en la disfunción neurológica confirmada en un intervalo definido de tiempo ^(23,24). El empeoramiento de la enfermedad se define como un aumento documentado en la disfunción neurológica o discapacidad como consecuencia de las recaídas o enfermedad progresiva o ambas ^(23,24).

En la mayoría de contextos clínicos, la EMSP se ha diagnosticado a posteriori por una historia de empeoramiento gradual después de un curso inicial de EMRR con o sin exacerbaciones agudas durante un curso progresivo, sin embargo en la hasta la fecha no hay clínica clara, datos en imágenes, datos inmunológicos o criterios patológicos para determinar el punto de transición cuando EMRR se convierte en EMSP ⁽²⁴⁾.

E. DIAGNÓSTICO DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE

En ausencia de sintomatología patognomónica o pruebas de laboratorio definitivas la EM continúa planteando un reto diagnóstico. Evidencias de la presencia de lesiones de sustancia blanca del SNC se basan en la historia clínica, la exploración neurológica o datos paraclínicos que incluyen estudio de IRM de encéfalo y columna cervical, LCR y registros en estudios de potenciales evocados ⁽²⁵⁾.

Los criterios diagnósticos comprenden una necesidad y un reto en un heterogéneo de la enfermedad, desde la época de Charcot se han propuesto diferentes criterios para su diagnóstico y diferenciación de otras entidades ^(26,27). Schumacher et al. Hizo el primer intento en estandarizar criterios en 1965 con la introducción de los conceptos fundamentales de diseminación en el tiempo (DIT) y diseminación en el espacio (DIS),

definición de una recaída (que dura por lo menos 24 h y separados por al menos 30 días desde otra recaída), y mediante la inclusión de la advertencia de "Los signos y síntomas no pueden explicarse mejor por proceso de otra enfermedad" ⁽²⁶⁾. Los seis criterios deberían cumplirse para hacer el diagnóstico de EM clínicamente definida y estos criterios eran: un inicio en una edad apropiada (10 – 50 años), enfermedad de la sustancia blanca del SNC, anormalidades objetivas a la exploración neurológica, lesiones diseminadas en espacio (afectando dos o más áreas anatómicas no contiguas), diseminación en tiempo demostrada por ataques de duración de más de 24 horas, espacio de al menos un mes entre los ataques, progresión gradual sobre seis meses y no otro diagnóstico alterno ^(25, 26, 27).

McDonald en el 2001 junto con panel de expertos modifican los criterios lo que permitió un diagnóstico más precoz de la EM con alta especificidad 83% y sensibilidad 83%, valor predictivo positivo 75% y valor predictivo negativo 89%, precisión 83% valores para el desarrollo de EM posterior a un CIS ^(25, 26). En 2005 se realizó la revisión de estos criterios dado que se criticó el requerimiento de imágenes y en ocasiones de LCR y en todos los países sin ser posible estas medidas, alcanzando los criterios una especificidad de 90%, sin embargo nuevamente aplicaba en sus criterios requerimiento de LCR o de IRM por lo que en 2010 se realizan modificaciones estando vigentes hasta la actualidad. Los criterios se evidencian en la Tabla 2. Estos describen la presencia de diseminación en tiempo y espacio y el número de ataques para el diagnóstico de la enfermedad ^(26, 27).

La definición de DIS se simplificó para incluir: al menos más de una lesión en el T2 en al menos dos de los cuatro lugares clave: yuxtacortical, periventricular, infratentorial, y la médula espinal ^(26, 27).

Los criterios para DIT también se modificaron debido a que se describió la presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 o captante con gadolinio en el seguimiento con

resonancia magnética, independiente del tiempo con referencia al estudio previo. EL LCR positivo fue ya no es necesario para apoyar el diagnóstico de la EMRR ^(26, 27). La sensibilidad y especificidad de los criterios de 2010 no ha sido completamente evaluada por lo que se requiere de cautela en la interpretación de los resultados y tener en cuenta los diagnósticos diferenciales ⁽²⁶⁾.

F. TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE

Desde 1990 se establecieron los primeros fármacos modificadores de la Esclerosis múltiple con el objetivo de tratar de frenar las recurrencias de los brotes y limitar la discapacidad de los pacientes, a partir del 2010 se han agregado nuevos medicamentos al arsenal terapéutico y se encuentran en curso cerca de 800 estudios de tratamiento en fases I y II, encontrándose terapias orales disponibles y tratamientos a base de anticuerpos monoclonales ⁽²⁹⁾.

a. Interferón β (INF β)

Desde 1983 cuatro tipos de interferones recibieron la aprobación para el tratamiento de la EM. Encontramos dos preparaciones vía subcutánea INF β 1b y uno de aplicación intramuscular INF β 1a, y uno INF β 1a vía subcutánea. El INF β modula la función de las células T y células B, disminuye la expresión de metaloproteinasas de la matriz, invirtiendo la alteración de la barrera hematoencefálica y altera la expresión de un número de citoquinas. Hay un efecto de la reducción de las recaídas en un 30% y tiene efecto en la disminución de la progresión de la discapacidad y la carga lesional en la IRM ⁽²⁹⁾.

b. Acetato de Glatiramer (AG)

El acetato de Glatiramer es una mezcla compleja polipéptidos sintéticos, probablemente funciona como un ligando de péptido alterado para las moléculas del CMH de clase II,

siendo un antígeno de la mielina que puede estimular autorreactividad adversa de células T, estimula las células T reguladoras que se parecen a las células T reactivas a mielina que tienen una propensión a la migración ⁽²⁹⁾.

El AG también puede estimular en el SNC mecanismos de reparación y de neuroprotección. Estudios han demostrado que a dosis de 20mg/día de forma subcutánea tiene un efecto en la reducción de la tasa anual de recaídas en un 30% aproximadamente, otro estudio aleatorizado demostró beneficio en términos de medidas por IRM, incluyendo lesiones con realce con gadolinio, nuevas lesiones en T2 y la proporción de lesiones que evolucionan a hipointensas en el T1 o “agujeros negros” ⁽²⁹⁾.

c. Natalizumab

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la cadena $\alpha 4$ de la $\alpha 4\beta 1$ integrina que se expresa en la superficie de todos los leucocitos (excepto neutrófilos) permite su unión a moléculas de adhesión celular y vascular durante el proceso inflamatorio, inhibiendo la migración de los leucocitos al SNC. Un ensayo de fase 3 en EMRR mostró que infusión mensual IV e 300 mg natalizumab reduce la tasa de recaída anual en un 68%, la progresión de la discapacidad en 42% y lesiones captantes de contraste en el estudio de IRM en un 92% ⁽²⁹⁾.

Los efectos secundarios advertidos en los estudios son ansiedad, fatiga, faringitis, congestión nasal, edema periférico y los síntomas relacionados con la infusión del medicamento (cefalea, enrojecimiento, eritema, náuseas, fatiga y mareo) ⁽²⁹⁾.

d. Fingolimod

Es el primer fármaco vía oral aceptado para el tratamiento de EM RR. Se aprobó en septiembre de 2010 por la FDA. Tiene un importante efecto inmunomodulador y es lipofílico, sus mecanismos de acción: Modula los receptores de fosfato – 1 – esfingosina (S1P), inhibe el egreso de los linfocitos T y B de los nódulos linfoides, reduce el número de células T de

memoria en la circulación y reduce la producción de interleucina 17 (células Th17) en más del 90%⁽³⁰⁾.

En el estudio FREEDOMS se observó una reducción en tasa de recaída anual de 54%, con reducción en la progresión de la discapacidad en un 30% y disminución en el número de nuevas o aumento de las lesiones en un T2 del 75% y de lesiones captantes de contraste 82%⁽³⁰⁾.

Dentro de los efectos secundarios encontramos arritmias cardíacas (bradicardia y bloqueo AV), edema macular, elevación de enzimas hepáticas, linfocitopenia, toxicidad fetal, hipertensión arterial y riesgo de diseminación de herpes virus ⁽²⁹⁾. Su efecto en los linfocitos es reversible, mostrando cuenta normal de linfocitos a las 4 - 6 semanas de suspensión de medicamento ⁽²⁹⁾. Antes de iniciar el medicamento se debe realizar un protocolo completo de estudio y durante su administración seguimiento estricto por los efectos previamente descritos ⁽³⁰⁾.

e. Dimetil- fumarato BG12

Es una formulación oral inicialmente aprobada en Alemania para tratamiento de la psoriasis. El BG – 12 es una formulación de DMF manufacturada como una microtableta con recubrimiento entérico para mejorar su tolerabilidad, actúa en el factor mayor de transcripción conocido como factor relacionado al factor eritroide nuclear (NrF-2) ⁽³¹⁾. El NrF-2 regula vías antioxidantes, incrementa niveles de glutatión, inhibe la translocación de factor-kB en el núcleo disminuyendo la expresión de la cascada inflamatoria de citosinas, quimiocinas y moléculas de adhesión ⁽³¹⁾.

Tiene un efecto antiinflamatorio que se traduce en reducción del recuento de número de linfocitos, la interrupción de la migración celular, asociado también se ha descrito un factor neuroprotector ⁽³²⁾.

En el estudio DEFINE se observó una reducción en tasa de recaída anual de 53%, reducción en la progresión de la discapacidad en un 38% y disminución en el número de

nuevas o aumento de las lesiones en un T2 del 85% y de lesiones captantes de contraste 90% ⁽³⁰⁾.

f. Teriflunomida

La teriflunomida es un derivado de la leflunamida y es un antimetabolito que interfiere con la síntesis de novo de las pirimidinas mediante inhibición reversible de la enzima deshidrogenasa dihidrorotato que es una enzima mitocondrial, con el efecto de inhibir células con rápida replicación, ejerciendo efectos citostáticos en las células T activadas, la ruta de recuperación de la pirimidina no se afecta por lo que se mantiene el efecto de la inmunidad protectora durante el tratamiento ⁽³³⁾.

En el estudio TEMSO se observó una reducción en tasa de recaída anual de 31%, con reducción en la progresión de la discapacidad en un 30% y disminución en el número de nuevas o aumento de las lesiones en un T2 del 67% ⁽³⁰⁾.

g. Anticuerpos monoclonales

Dentro de estos encontramos al Rituximab y al Alemtuzumab, aunque se han descrito diferentes tipos tales como el ocrelizumab y el daclizumab.

- Alemtuzumab: anticuerpo monoclonal anti-CD52 humanizado que se agota rápidamente en monocitos y células B y T a través de la toxicidad celular dependiente de anticuerpos. La reconstitución de células inmunes con retorno a los niveles en el límite inferior del rango normal para los monocitos y células B se produce a los 3 meses, las células T CD8 alrededor de 30 meses, y las células T CD4 en aproximadamente 61 meses. En estudios comparativos se ha evidenciado una disminución en la tasa de recaída anual de 55%⁽³⁴⁾.
- Rituximab: Es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra los CD 20, en la EM ha demostrado que reduce eficazmente la actividad de la enfermedad. Se

creo que el eliminar la capacidad de presentación del Ag y las funciones inmunes inespecíficas de las células B subyacen a la eficacia terapéutica ⁽³⁵⁾

h. Otros medicamentos

Existen otros medicamentos que se denominan de tercera línea entre los que encontramos la Mitoxantrona la cual es una antraquinona sintética capaz de bloquear la proliferación de poblaciones linfocitarias a través de diversos mecanismos, se intercala con el DNA produciendo roturas catenarias y enlaces cruzados intercatenarios, interfiere en la síntesis de RNA e inhibe la enzima Topoisomerasa II que es reparadora del ADN ⁽³⁶⁾.

II. JUSTIFICACIÓN

Siendo la Esclerosis Múltiple una enfermedad que se presenta en personas jóvenes generando gran discapacidad (segunda causa de discapacidad en jóvenes, después de los trauma craneoencefálicos), que de forma particular se ha explicado afecta más a mujeres que a hombres, en edad reproductiva y productiva, se han descrito otros factores en las diferentes poblaciones sobre las cuales se han realizado estudios para identificar las características clínicas y epidemiológicas de estas.

En México se han realizado pocos estudios para caracterizar la población que tiene el diagnóstico de Esclerosis múltiple los datos descritos generalmente destacan sobre la prevalencia de la enfermedad, pero no hay estudios sobre características demográficas claras acerca de factores que se describen relevantes relacionados con el diagnóstico de la enfermedad.

Por lo tanto este estudio tiene como propósito identificar y describir factores relacionados a características clínicas y demográficas relacionadas al diagnóstico de la esclerosis múltiple en los pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA / PREGUNTA DE INVESTIGACION

Para caracterizar la Esclerosis múltiple como enfermedad crónica de tipo inflamatorio y desmielinizante se han realizado diversos estudios que destacan las características clínicas y demográficas de la enfermedad, sin embargo estos estudios se han realizado con pacientes de países en los que la enfermedad alcanza una alta prevalencia, pero no se conoce la cuales son estas características en la población que se atiende en nuestro Hospital por lo cual se genera la siguiente pregunta de investigación:

1. ¿Cuáles son las características clínicas y demográficas de los pacientes con diagnóstico de Esclerosis múltiple en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

IV. HIPÓTESIS

Dado que se trata de un estudio observacional transversal no es necesario la formulación de una hipótesis, pero consideramos que las características clínicas y demográficas de los pacientes con diagnóstico de Esclerosis múltiple en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI son similares a las reportadas en otros países con prevalencia similar a la de México

V. OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con diagnóstico de Esclerosis múltiple en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Describir variables demográficas como son el sexo y país de ascendencia de los pacientes con Esclerosis múltiple.
- b) Establecer en la población de pacientes la edad del diagnóstico de Esclerosis múltiple.
- c) Determinar el mes del año del nacimiento, cual es el que más prevalece en los pacientes con el diagnóstico de la enfermedad.
- d) Destacar cual es el fenotipo clínico en el que se clasifican los pacientes con Esclerosis múltiple

VI. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

1) Diseño del estudio

- a. Estudio observacional, descriptivo, transversal

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO (EJES DE LA INVESTIGACION)	
Por el control de la maniobra del investigador	Observacional
Por la medición en el tiempo	Transversal
Por el tipo de muestreo	No aleatorio
Por la recolección de la información	Retrolectivo
Por la asignación de la maniobra	No aleatorizado
Por el número de grupos	No comparativo

2) Universo de trabajo

- a. Pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple de la clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Hospital de Especialidades de CMNSXXI que acudan a consulta externa o que se hospitalicen en el servicio de Neurología durante los meses de abril de 2014 a abril de 2015.
- b. Periodo de realización del estudio: abril de 2014 a abril de 2015

3) Selección de la muestra:

- a) Tipo de muestreo por conveniencia
- b) Tamaño de la muestra: Dado que es un estudio exploratorio no se establece un tamaño de muestra y se incluirán todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión en el periodo señalado.
- c) Criterios de Selección:
- a. Criterios de Inclusión:**
1. Pacientes femeninos y masculinos
 2. Edad mayor de 18 años

3. Diagnóstico de Esclerosis múltiple acorde a los criterios de Mc Donald 2010
4. Pacientes con expediente completo de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM 168
5. Que acudan a consulta y hospitalizados en el servicio de Neurología del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante los meses de abril de 2014 a abril de 2015.

b. Criterios de No Inclusión:

1. Paciente con expediente incompleto de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana 168
2. Pacientes con diagnóstico Síndrome neurológico aislado o de otra enfermedad desmielinizante diferente a esclerosis múltiple

c. Criterios de Exclusión o de eliminación:

1. Pacientes que a pesar de tener expediente completo dentro de la información contenida no se obtenga la información requerida para el estudio.

4) Descripción de las variables:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICION	UNIDADES DE MEDICION O CATEGORIAS
Edad	Número de años que tiene el paciente desde que nace al momento de ingresar al estudio	Número de años reportado por el paciente corroborado por información en expediente	DESCRIPTIVA	CUANTITATIVA CONTINUA	Años

Genero	Estado biológico que incluye caracteres primarios y secundarios que definen al género entre hombre y mujer	Definido por el fenotipo clínico del individuo	DESCRIPATIVA	CUALITATIVA NOMINAL	Hombre (H) Mujer (M)
Mes de nacimiento	Mes del año en que nace un individuo	Definido por el mes del año que corresponde al nacimiento del individuo, corroborado en su acta de nacimiento	DESCRIPATIVA	CUALITATIVA NOMINAL	Enero Febrero Marzo Abril Mayo Junio Julio Agosto Septiembre Octubre Noviembre Diciembre
Edad del diagnóstico	Número de años que tiene el paciente desde que nace hasta el momento de realizar el diagnóstico de esclerosis múltiple	Número de años reportado por el paciente corroborado por información en expediente	DESCRIPATIVA	CUANTITATIVA CONTINUA	Años
Fenotipo clínico de Esclerosis Múltiple que presenta	Forma de presentación clínica de la esclerosis múltiple	Definida según el curso clínico de la enfermedad, teniendo en cuenta los criterios de Mc Donald de 2010	DESCRIPATIVA	CUALITATIVA NOMINAL	Remitente – recurrente Secundaria progresiva Primaria progresiva Síndrome neurológico aislado
Antecedente familiar de esclerosis múltiple	Relación de parentesco de primer, segundo o tercer grado del individuo con otro individuo con diagnóstico de esclerosis múltiple	Definida como la presencia de una relación familiar de parentesco de primer o segundo grado con diagnóstico de esclerosis múltiple	DESCRIPATIVA	CUALITATIVA NOMINAL	SI NO
Familiar con diagnóstico de Esclerosis múltiple	Tener un individuo con relación de parentesco de primer, segundo o tercer grado con diagnóstico de esclerosis múltiple	Definida como presencia de un familiar de parentesco de primer o segundo grado con diagnóstico de esclerosis múltiple	DESCRIPATIVA	CUALITATIVA NOMINAL	Hermano Hermana Padre Madre Hijo Hija Abuelo Abuela Primo Prima Tío Tía Sobrino Sobrina

Ascendencia extranjera	Tener una procedencia u origen de un antepasado familiar nacido en un país diferente a México.	Definida como la presencia de un familiar antepasado nacido en un país diferente a México del cual se es descendiente hasta 3 generaciones	DESCRIPTIVA	CUALITATIVA NOMINAL	SI NO
Familiar de ascendencia extranjera	Tener un familiar de primer, segundo, tercer grado nacido en un país diferente a México	Definida como la presencia de un familiar de primer, segundo o tercer grado nacido en un país diferente a México	DESCRIPTIVA	CUALITATIVA NOMINAL	PADRES ABUELO BISABUELO
Estado o Entidad federativa de Origen	Lugar de donde se es originario, donde se ha nacido.	Definida como la entidad federativa de la cual se es originario	DESCRIPTIVA	CUALITATIVA NOMINAL	Aguascalientes Baja California Campeche Chiapas Chihuahua Coahuila Colima Distrito Federal Durango Guanajuato Guerrero Hidalgo Jalisco Michoacán Morelos Nayarit Nuevo León Oaxaca Puebla Querétaro Quintana Roo San Luis Potosí Sinaloa Sonora Tabasco Tamaulipas Tlaxcala Veracruz Yucatán Zacatecas. Otro país.
Fumar	Tener el hábito del consumo de cigarrillo	Definida como la presencia de tener el hábito de consumo de cigarrillo	DESCRIPTIVA	CUALITATIVA NOMINAL	SI NO

5) Procedimientos:

- a) **Captación de pacientes:** Una vez establecido el protocolo se tomaron los datos de los pacientes hospitalizados y que acudieron a la consulta externa de la clínica de enfermedades desmielinizantes y que cumplieron con los criterios de inclusión.

b) **Obtención de la información:** Se analizaron los expedientes clínicos de los pacientes para la recolección de la información requerida:

- Respecto a las características demográficas se documentó: edad actual y edad del diagnóstico, mes del año de nacimiento y ascendencia extranjera.
- Respecto a los datos clínicos se documentó: antecedente familiar de esclerosis múltiple, tipo de fenotipo clínico que se diagnosticó, antecedente de ascendente extranjero, Estado del cual se es originario y si fuma o no.

La información recolectada se anotó en la hoja de recolección de datos y posteriormente se creó una base de datos para el análisis de la información.

6) ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis estadístico se utilizó una estadística descriptiva para representar los resultados obtenidos en las escalas y gráficas. Para las variables cuantitativas, se definió el tipo de distribución de los datos y se resumió en medias y desviación estándar. Para las variables cualitativas se calculó frecuencias relativas y porcentajes. Se utilizó el programa IBM SPSS Statistics 21 así como Excel 2013 para realizar dichas mediciones.

VII. IMPLICACIONES ETICAS

Riesgo de la Investigación. Esta investigación se considera sin riesgo de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la salud en seres humanos, título segundo, capítulo I, artículo 17, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

Apego a normativas y tratados. El presente proyecto se ajusta a los preceptos enunciados en la declaración de Helsinki y sus revisiones así como a lo estipulado en la Ley General de Salud en cuanto a la investigación médica en sujetos humanos.

Nuestro estudio está basado en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptados por la 18a. Asamblea Médica Mundial Helsinki Finlandia junio 1964 y enmendado por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón Octubre 1975, 35a Asamblea Médica Mundial Venecia Italia, octubre 1983, 41a Asamblea médica Mundial Hong Kong, septiembre 1989, 48a Asamblea General Somerset West, Sudáfrica Octubre 1996 y la 52a Asamblea general Edimburgo Escocia, Octubre 2000 y con la Ley Gral. De Salud de la República Mexicana, artículos 96, 97 y 99.

Potenciales beneficios. Los pacientes no obtendrán beneficios directos de esta investigación, sin embargo los datos obtenidos del trabajo de investigación contribuirán de manera importante para la toma de decisiones para el abordaje diagnóstico, con la finalidad de mejor control de la enfermedad y bienestar del paciente.

Potenciales riesgos. No se expuso a los pacientes a mayor riesgo ya que solo se analizó la información obtenida en los expedientes clínicos.

Confidencialidad de la información. Se le asignó a cada paciente un número, el cual se utilizó para la identificación del sujeto en todo el desarrollo del estudio, los datos personales se mantendrán en una base de datos a la que solo tuvieron acceso los investigadores principales, con lo cual se garantiza la confidencialidad de la información.

Selección de los potenciales participantes. Los pacientes fueron seleccionados de la consulta externa de la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Centro Médico Nacional Siglo XXI de acuerdo a los criterios de selección ya comentados.

VIII. RESULTADOS

Se revisaron 295 expedientes de pacientes que acudieron a la clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Hospital de Especialidades de CMNSXXI los cuales asistieron a consulta o se encontraron hospitalizados durante los meses de abril de 2014 a abril de 2015, todos mayores de 18 años y cumpliendo los criterios de Mc Donald 2010 a los cuales se les aplicó los criterios de inclusión y de exclusión obteniéndose una muestra de 266 pacientes que contaban con la información requerida completa para la realización del estudio.

En la muestra se encontraron 174 mujeres (65.4%) y 92 hombres (34.6%), (Figura 7.), pacientes con edades entre los 19 y 79 años con una edad promedio de 41.22 (DE 11.46). por intervalos de edad de los 10 a los 20 años 4 pacientes (1.5%), de 21 a 30 años 42 (15.8%), 31 a 40 años 83 (31.2%), 41 a 50 años 92 (34.6%), 51 a 60 años 28 (10.8%), 61 a 70 años 12 (4.5%), 71 a 80 años 5 (1.9%). (Figura 8).

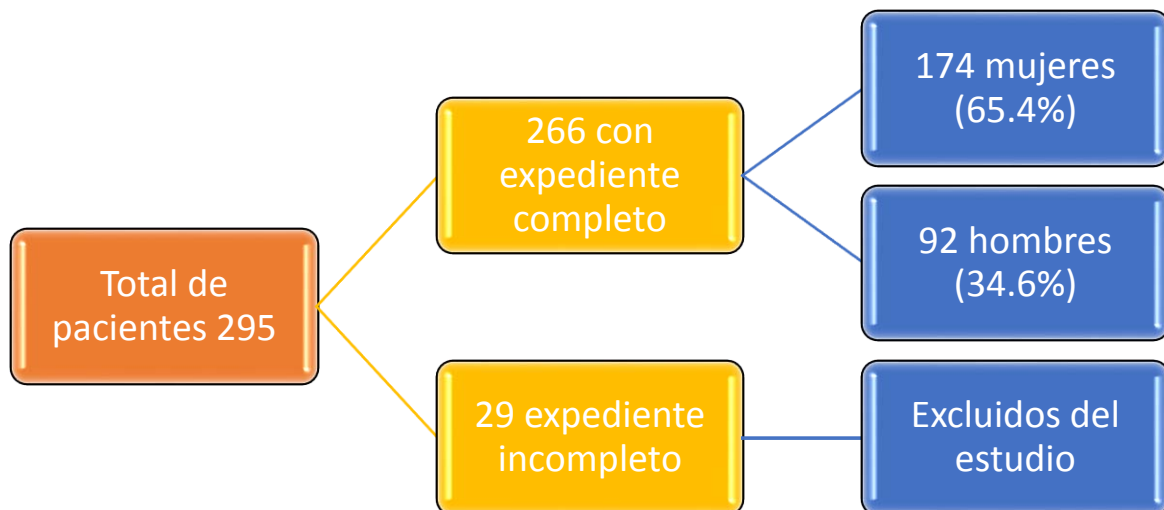


Figura 7. Diagrama de población con diagnóstico de EM y distribución por género.

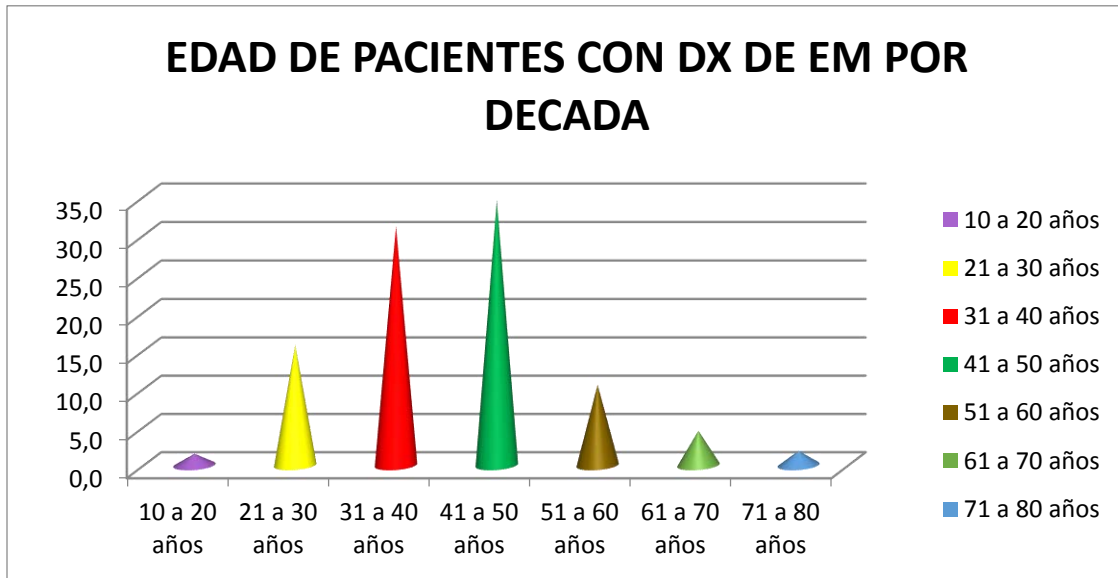


Figura 8. Edad de pacientes con diagnóstico de EM por década

Se encontró que la edad mínima del diagnóstico de esclerosis múltiple fue a los 12 años y la edad máxima a los 66 años, en promedio la edad del diagnóstico fue a los 32.24 años (DE 9.94). Antes de los 18 años se hizo el diagnóstico a 23 pacientes (8.6%) (Figura 9) y después de los 40 años a 66 pacientes (24.8%) (Figura 10), a su vez por intervalos de 10 años tenemos que de los 11 a los 20 años se realizó el diagnóstico a 36 pacientes (13.5%), 21 a los 30 años a 91 (34.2%), 31 a 40 años a 85 (32%), 41 a 50 años a 46 (17.3%), 51 a 60 años a 6 (2.3%), 61 a 70 años a 2 pacientes (0.8%) (Figura 11).

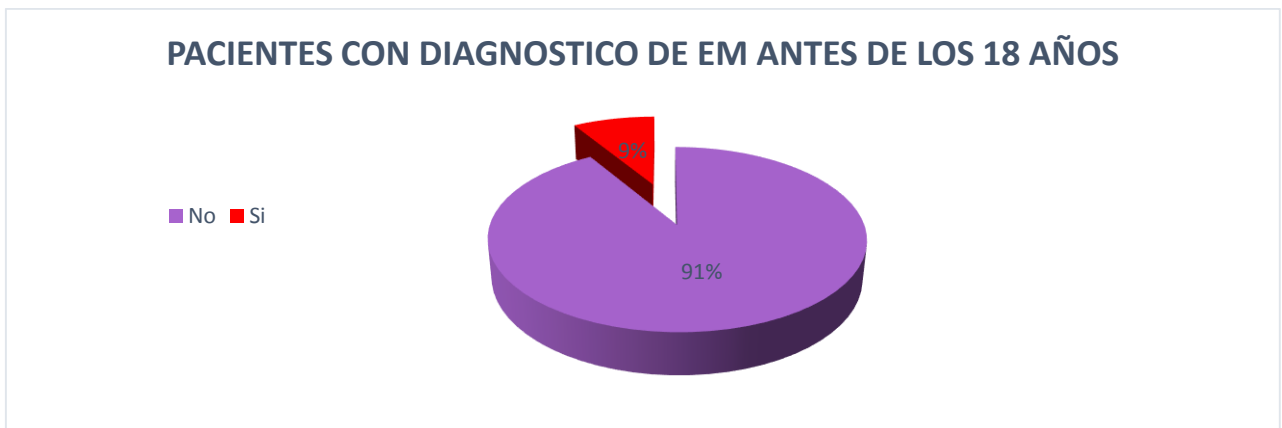


Figura 9. Porcentaje de pacientes con dx de EM antes de los 18 años.

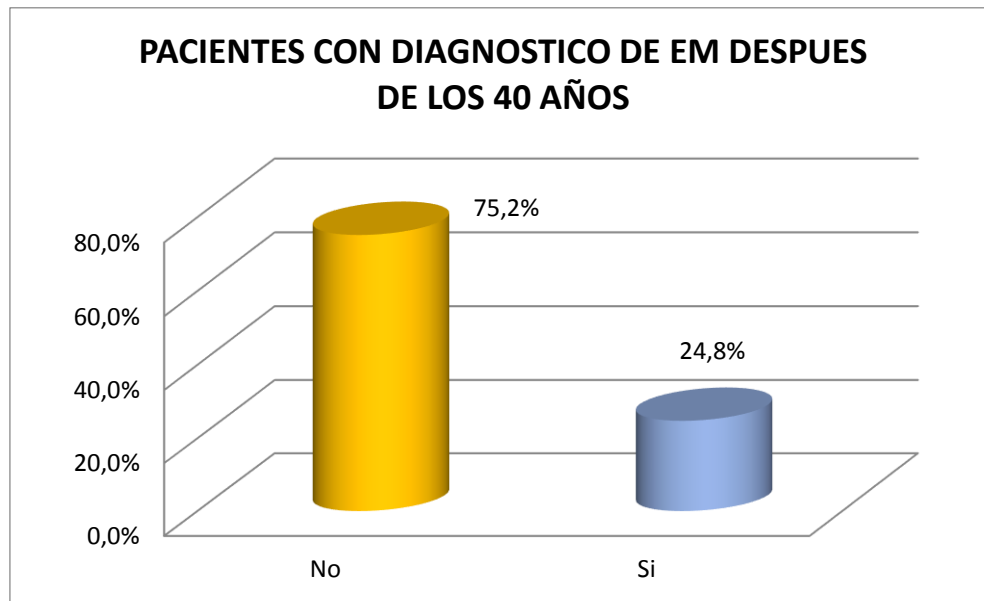


Figura 10. Porcentaje de pacientes con dx de EM después de los 40 años.

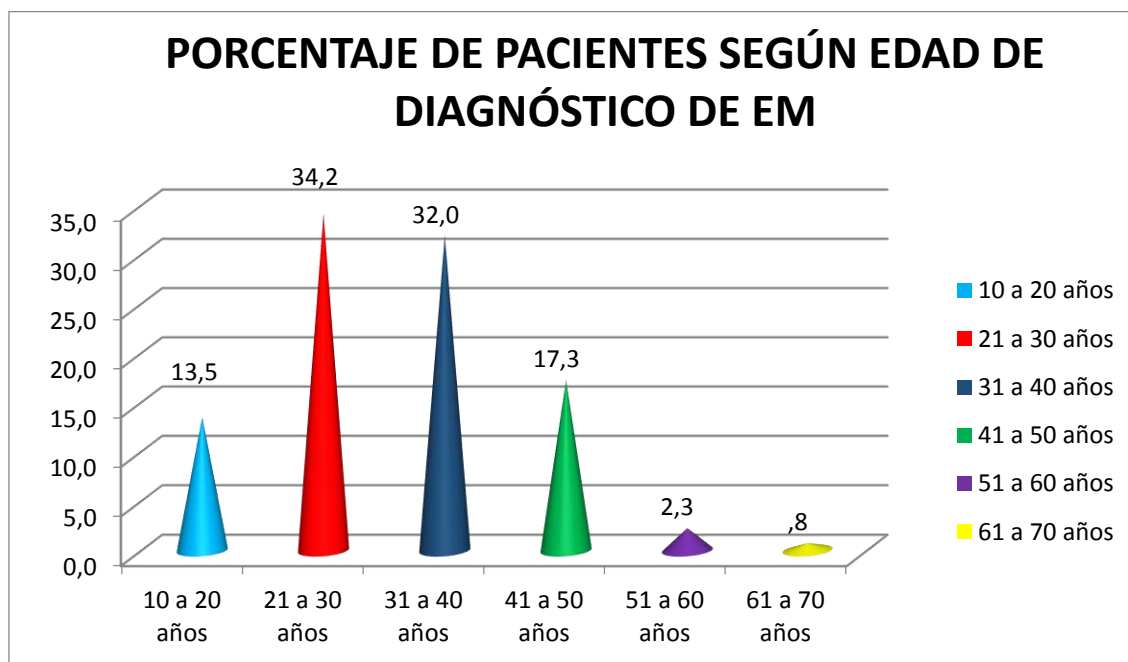


Figura 11. Porcentaje de pacientes según edad de diagnóstico de EM.

En el mes de nacimiento se encontró que 23 pacientes nacieron en el mes de enero (8.6%), 23 en febrero (8.6%), 22 en marzo (8.3%), 22 en abril (8.3%), 23 en Mayo (8.6%), 19 en Junio (7.1%), 24 en julio (9%), 26 en agosto (9.8%), 21 en septiembre (7.9%), 21 en octubre (7.9%), 23 en noviembre (8.6%), 19 en diciembre (7.1%). (Figura 12.).

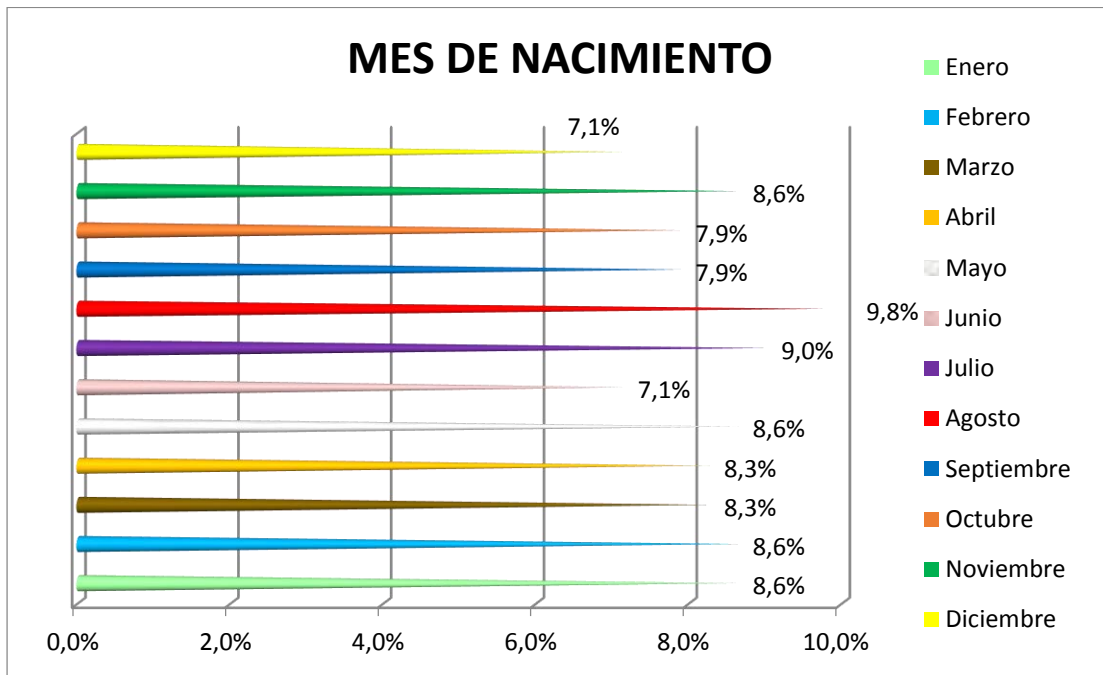


Figura 12. Porcentaje de pacientes con diagnóstico de EM acorde al mes de nacimiento

La forma de presentación clínica acorde a su evolución y manifestaciones clínicas para establecer el fenotipo se encontró: Síndrome neurológico aislado (CIS) 9 pacientes (3.4%), 218 pacientes con fenotipo de EM remitente – recurrente (82%), 37 pacientes con EM Secundaria progresiva (13.9%) y 2 pacientes con EM primaria progresiva (0.8%). (Figura 13.).

Los pacientes con fenotipo clínico de EMRR con edad promedio de 39.2 años (DE 9.78) y la edad promedio de diagnóstico 31.3 años (DE 9.54), la edad promedio de los pacientes con fenotipo clínico de EMSP fue de 53.35 años (DE 13.61) y la edad promedio del diagnóstico de EM a los 36.46 años (DE 11.77), la edad promedio de los pacientes con CIS

36.89 años (DE 6.25) y edad promedio de diagnóstico 32.11 años (DE 4.54). Para el caso de la EMPP edad promedio 56 años (DE 11.31) y del diagnóstico 46.5 años (DE 6.36). (Figura 14 y 15).

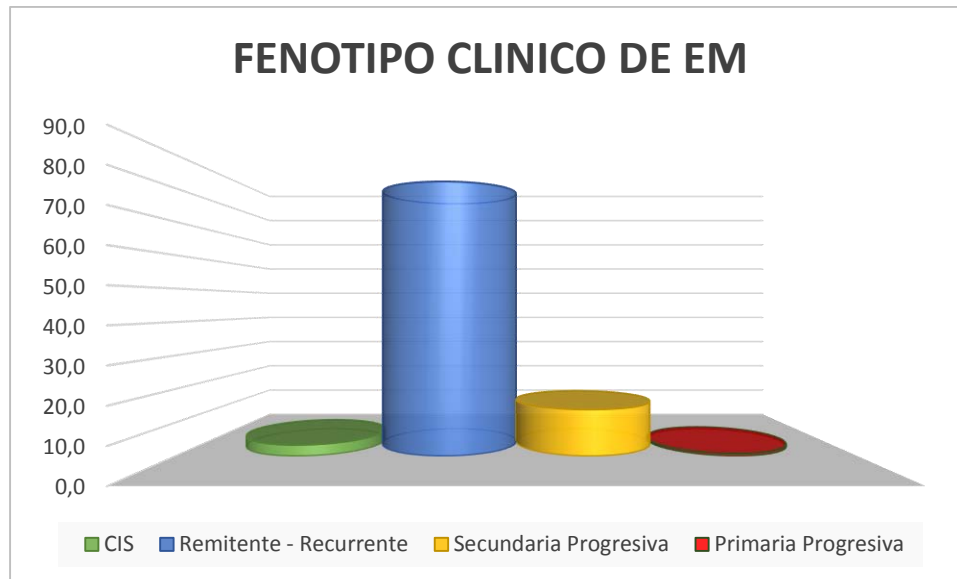


Figura 13. Porcentaje de pacientes según fenotipo clínico.

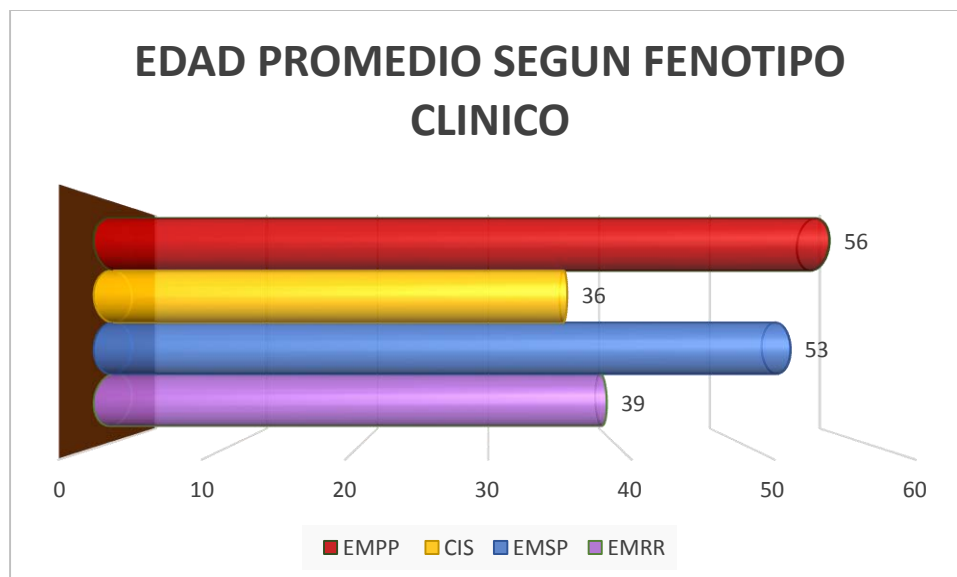


Figura 14. Edad promedio según fenotipo clínico de EM



Figura 15. Edad promedio de diagnóstico según fenotipo clínico de EM

En la muestra se encontró que 29 pacientes (10.9%) tenían una relación familiar de parentesco de primer o segundo grado con diagnóstico de esclerosis múltiple y 237 pacientes (89.1%) sin contar con familiares con el mismo diagnóstico. (Figura 16).

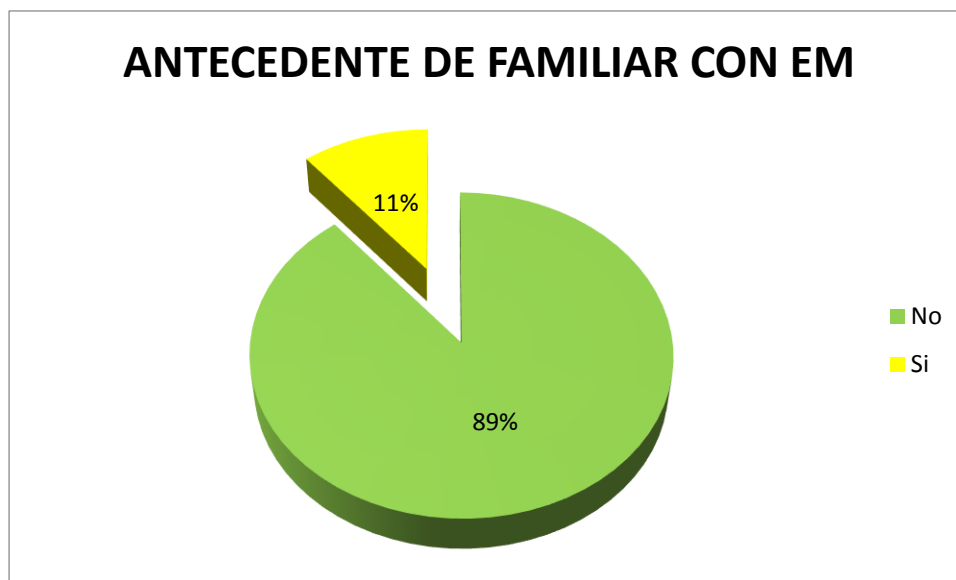


Figura 16. Porcentaje de pacientes con antecedente de familiar con EM.

De los familiares con diagnóstico de EM 4 tenían un hermano (13.8%), 5 una hermana (17.2%), 3 el padre (10.3%), 1 abuelo (3.4%), 3 primo (10.3%), 7 prima (24.1%), 4 tía (13.8%), y 2 sobrina (6.9%). (Figura 17).

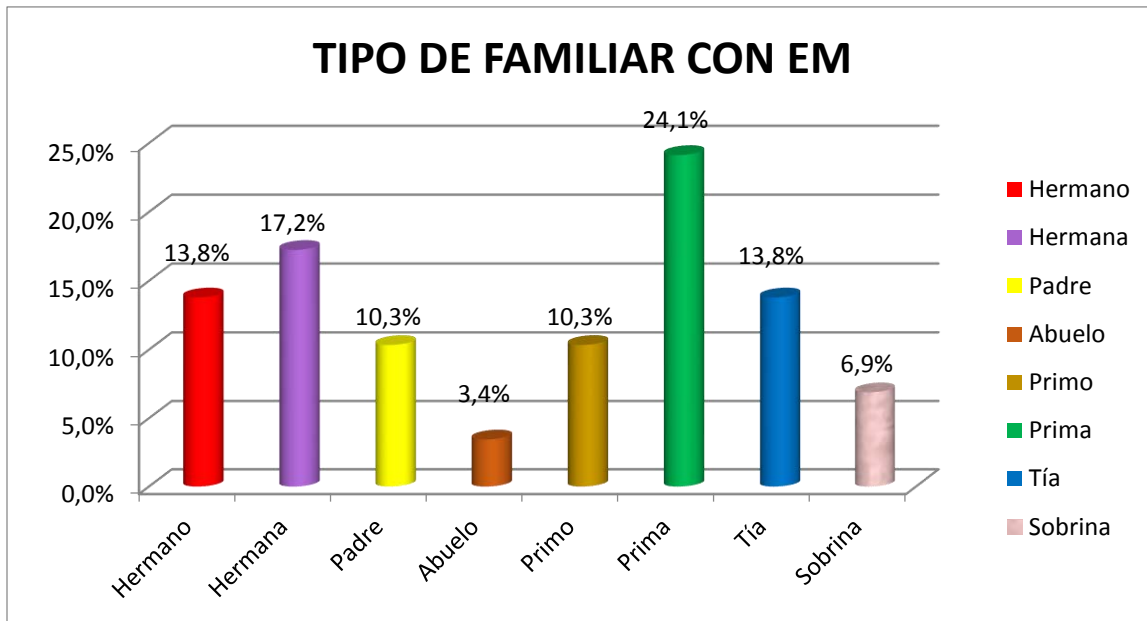


Figura 17. Porcentaje de tipo de familiar con EM

Del total de la muestra los familiares con diagnóstico correspondían al 10.9% el cual se divide en 1.5% hermano, 1.9% hermana, 1.1% padre, 0.4% abuelo, 1.1% primo, 2.6% prima, 1.5% tía y 0.8% sobrina con diagnóstico de EM. (Figura 18).

Los pacientes de nuestra muestra contaban 53 con ascendencia familiar extranjera (19.9%) mientras que 213 pacientes no tenían esta relación familiar (80.1%) (Figura 19). Se encontró que de estos 53 pacientes 3 eran los padres extranjeros (5.7%), 25 abuelos (47.2%) y 25 bisabuelos (47.2%) (Figura 20) que del total de la muestra corresponden a un 1.1%, 9.4% y 9.4% respectivamente (Figura 21).

Del origen de los familiares extranjeros se encontraron que 43 (86.8%) provenían de Europa en su mayoría españoles. (España, Noruega, Inglaterra, Francia, Escocia y Alemania), 3 de

América (5.7%) (Colombia, Cuba y Canadá) y 4 de Asia (Siria, Líbano, Rusia y Arabia) (7.5%). (Figura 22).

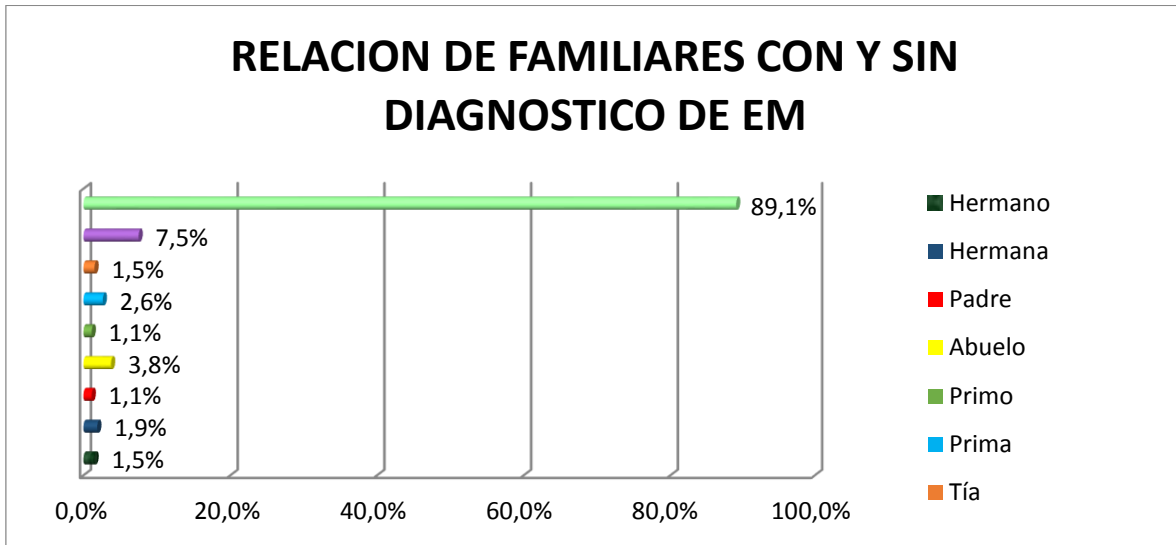


Figura 18. Porcentaje de relación de familiares con y sin diagnóstico de EM.



Figura 19. Porcentaje de pacientes con antecedente de ascendencia extranjera.

PORCENTAJE DE TIPO DE FAMILIAR DE ASCENDENCIA EXTRANJERA

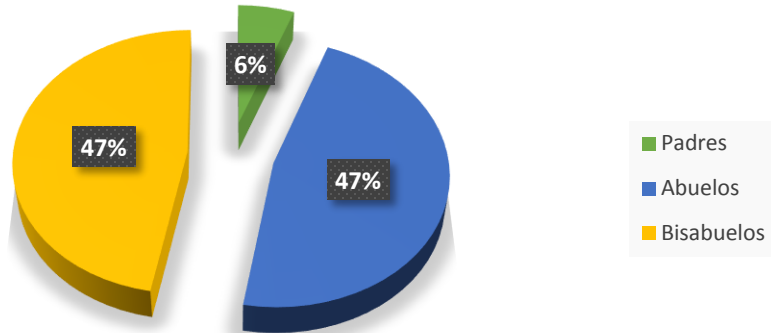


Figura 20. Porcentaje del tipo de familiar de ascendencia extranjera.

RELACION DE FAMILIARES ASCENDENCIA EXTRANJERA

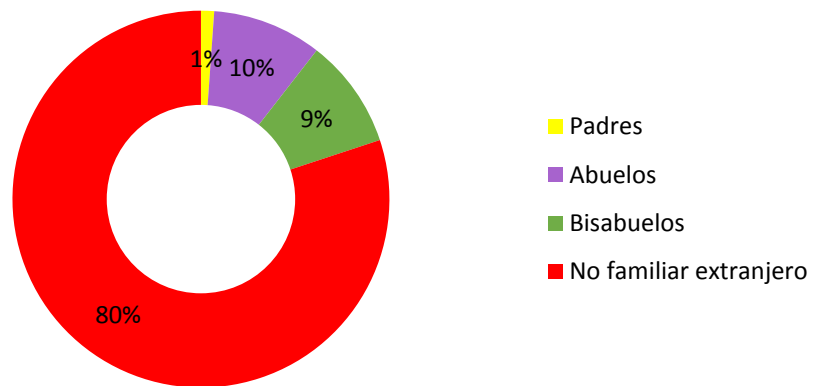


Figura 21. Relación de porcentaje entre familiares con ascendencia extranjera y sin el antecedente.

CONTINENTE DE LOS FAMILIARES EXTRANJEROS

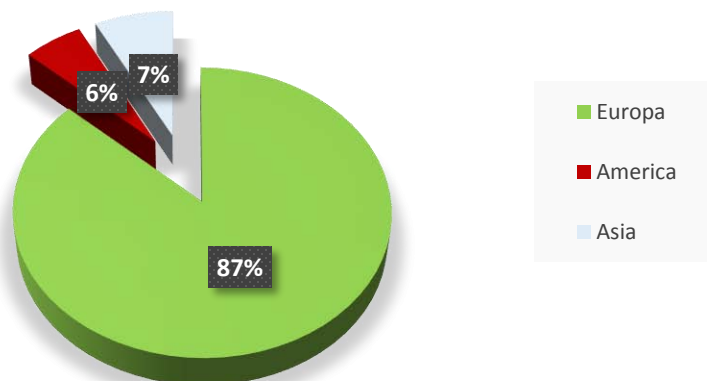


Figura 22. Porcentaje de continente al que pertenecen familiares ascendentes extranjeros.

De la muestra de 266 pacientes de la clínica de enfermedades desmielinizantes se encontró un paciente de origen Español y 265 nacidos en el país Mexicano. Así 231 originarios del Distrito Federal (DF) 86.8%, 9 Morelos 3.4%, 4 Estado de México (1.5%), 3 Puebla 1.1%, 3 Jalisco (1.1%), 2 Monterrey (0.8%), 2 Veracruz (0.8%), 2 Guerrero (0.8%), 2 Chiapas (0.8%), 1 Tamaulipas (0.4%), 1 Zacatecas (0.4%), 1 Durango (0.4%), 1 Aguas Calientes (0.4%), 1 Sonora (0.4%), 1 Michoacán (0.4%), 1 Oaxaca (0.4%). (Figura 23).

ESTADO DEL CUAL SE ES ORIGINARIO

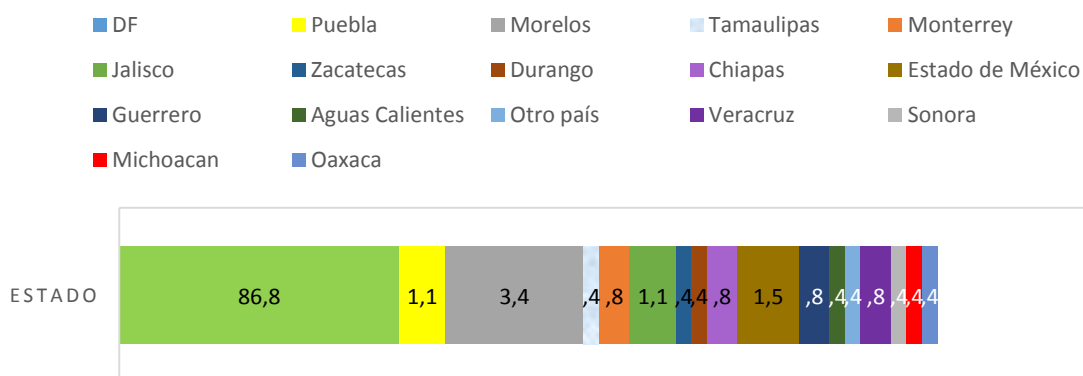


Figura 23. Porcentaje de pacientes según el Estado de origen.

Se encontró que de los 266 pacientes 71 pacientes con hábito de consumo de cigarrillo (26.7%) y 195 sin fumar (73.3%). (Figura 24).

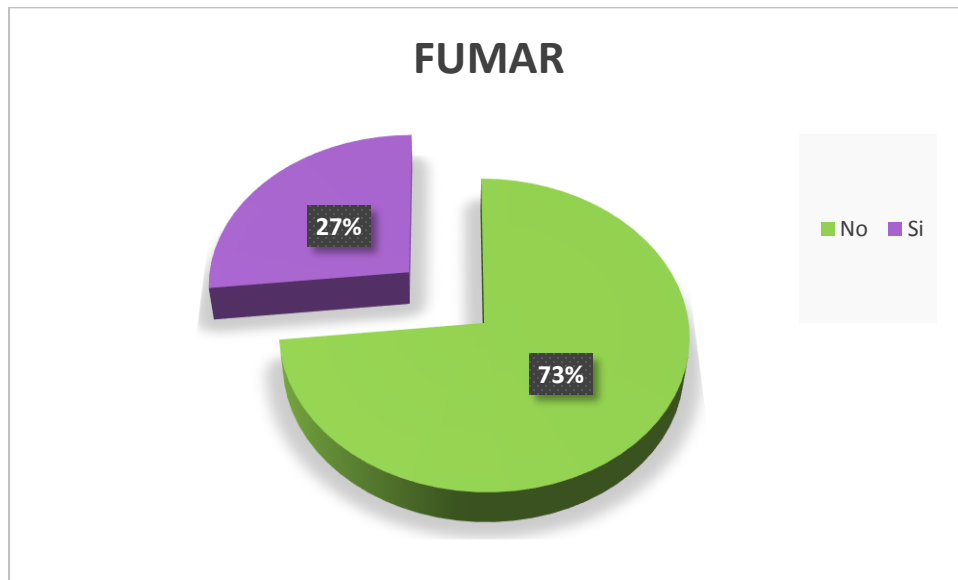


Figura 24. Porcentaje de pacientes que fuman.

IX. ANALISIS

La esclerosis múltiple (EM) enfermedad crónica, inflamatoria, autoinmune, desmielinizante del SNC, es más común en mujeres que en hombres ^(1,3), en nuestra muestra de 266 pacientes se encontró 174 mujeres (65.4%) y 92 hombres (34.6%) para una relación de 1.8 mujeres por cada hombre con el diagnóstico de EM (1.8:1) lo cual aunque hay un mayor número de mujeres afectadas comparado con otras poblaciones es una relación menor ya que en Europa se alcanzan relaciones de 4:1 en algunas zonas alejadas del Ecuador sin embargo, los estudios no han dilucidado alguna justificación convincente para la asociación entre los genes implicados en la enfermedad y el cromosoma X ⁽³⁾.

Los pacientes estudiados se encuentran con edades entre los 19 y 79 años con una edad promedio de 41.22 (DE 11.46), la edad mínima del diagnóstico fue a los 12 años y la edad máxima a los 66 años, un promedio de edad del diagnóstico a los 32.24 años (DE 9.94) que está acorde a los datos que indican que la EM afecta principalmente a los jóvenes con comienzo habitual entre los 20 a 50 años y edad media de aparición 30 años, aunque puede presentarse también en la infancia y después de los 60 años ⁽²⁶⁾, con lo que destacamos que antes de los 18 años 8.6% de los pacientes recibieron el diagnóstico y después de los 40 años un 24.8%.

Sin embargo si se guarda relación con los pacientes con el fenotipo de EMRR ya que su promedio de diagnóstico fue de 31.3 años (DE 9.54) como se describe y la de EMPP de 46.5 años (DE 6.36) y la literatura describe que este diagnóstico es más probable en mayores de 40 años.

El mes de nacimiento influye en el riesgo del desarrollo de la EM, se ha visto que en el norte del Ecuador individuos nacidos en el mes de mayo tienen 9.1% mayor riesgo al compararse con un riesgo menor de 8.5% de los nacidos en noviembre para el desarrollo de la EM ⁽³⁾. A pesar que el efecto del mes de nacimiento sobre el riesgo de EM se ha reportado en numerosos grupos y a su vez esto puede influir en el riesgo futuro de la enfermedad ⁽¹³⁾ en nuestra población tal riesgo no parece ser probable o de alto valor dado que la distribución del mes de nacimiento es muy similar y solo parece haber un porcentaje mayor en agosto 9.8%, sin embargo sin ser significativo con respecto a los otros meses en los que se destaca gran homogeneidad con porcentajes entre el 7 y 8%, si comparamos esta información con un país como Escocia en donde se ha visto 31% más de nacimientos en abril y 20% menos de nacimientos en noviembre ⁽³⁾, sin embargo este resultado puede deberse también a que no se ajusta al año y lugar de nacimiento de cada paciente como se ha realizado en sus cohortes o en otras series Noruegas y Canadienses y no se reproducen datos del hemisferio sur que destaca más diagnóstico de EM en personas nacidas en noviembre – diciembre en comparación con las nacidas en mayo – junio ⁽¹⁴⁾. Nuestros datos se asemejan a los de pacientes australianos e italianos en los que se describió que el mes de nacimiento no otorga ningún factor de riesgo para el desarrollo de EM.

Otras cohortes ajustaron los datos de mes de nacimiento con tener un familiar con diagnóstico de EM o el no tenerlo. En la muestra 29 pacientes cuentan con el antecedente de familiar con EM y de ellos el mayor número de pacientes nació en el mes de febrero (24.13%) seguido del mes de abril 4 pacientes (14%), y ningún paciente en el mes de marzo, sin embargo no se encuentra una relación clara y se requiere de estudios acordes tomando otros factores como los HLA y la vitamina D y su factor de exposición para poder establecer una relación clara.

El 10.9% de los pacientes cuentan con un familiar de primer, segundo o tercer grado con el diagnóstico de EM un porcentaje menor a lo descrito ya que el riesgo varía según la raza y región geográfica ⁽⁹⁾, y cerca del 20% de los pacientes con EM en Europa tienen un familiar de primer grado con el mismo diagnóstico ⁽⁸⁾.

Se describe que los padres tienen una tasa de riesgo de recurrencia (TRR) de 3% ⁽⁸⁾, en nuestra población el padre correspondía a un 1.1%, no se describe la presencia de hijos o hijas con la enfermedad. Para el caso de los hermanos se describe TRR de 4%, se encontró del total de la muestra 3.4% hermanos con el diagnóstico. Para tíos – tías TRR de 2% y en nuestra muestra se encontró 1.5% de pacientes con antecedente de tía con EM, para sobrinos TRR de 2% y encontramos 0.8% sobrinos con el diagnóstico, en el caso de los primos se encontró 3.7% de antecedente del diagnóstico con TRR descrita de 1%, y queda para trabajos futuros asociar factores de riesgo para poder determinar la tasa de riesgo de recurrencia en los familiares y describir si los fenotipos clínicos son similares o difieren.

Los pacientes de nuestra muestra contaban el 19.9% con ascendencia familiar extranjera y su principal origen de los familiares extranjeros se encontró que 86.8% provenían de Europa en su mayoría españoles. 5.7% América y 7.5% de Asia, describimos que los países de donde proceden los ascendentes extranjeros de Europa son España, Noruega, Inglaterra, Francia, Escocia y Alemania todos con una alta prevalencia de la enfermedad de más de 100 casos por 100000 habitantes lo que sugiere una alta condición genética sin embargo sin poderse establecer de forma clara; los pacientes con procedencia de América llama la atención dos países con baja prevalencia de la enfermedad como en Colombia y Cuba, sin embargo los originarios de Canadá si tiene este país una prevalencia similar a la de los países Europeos mencionados. De los países asiáticos Siria, Líbano, Rusia y Arabia estos con una prevalencia media.

Comparando los pacientes con diagnóstico de EM con tener un familiar (primo-a, Hermano-a, tío-a) con un familiar de ascendencia extranjera se encontraron 10 pacientes con estas tres asociaciones y el 80% de los pacientes con ascendencia de España, al igual que en la muestra se encontró un paciente originario de ese mismo país y 265 nacidos en el país Mexicano. El 86.8% de nuestros pacientes son originarios del Distrito Federal (DF), el restante de otros estados de México, el mayor porcentaje se destaca de la zona del Distrito Federal esto apoyado que es la población que tiene adscripción y mayor acceso a la clínica de Enfermedades desmielinizantes del CMN Siglo XXI.

La forma de presentación clínica más reconocida en la literatura debido a su evolución, manifestaciones clínicas es el fenotipo EM RR que si bien aún no hay estudios teniendo cuenta la clasificación actual (2014) en los datos que se tenían previamente es el fenotipo de brote – remisión el más frecuente y esto fue similar en nuestra población encontrándose un 82% de los pacientes con este tipo de fenotipo clínico. Al igual que se describe que el fenotipo menos común es la EMPP y en nuestra población solo un 0.8% cuenta con este fenotipo clínico.

Se ha encontrado una asociación positiva entre el consumo de cigarrillo y el riesgo de desarrollo de la EM, un riesgo relativo de 1.6 para individuos con elevado índice tabáquico ⁽¹¹⁾. Se encontró que de los 266 pacientes 71 pacientes con hábito de consumo de cigarrillo (26.7%), se describe que el consumo de cigarrillo influye negativamente en la progresión de la enfermedad dado que acelera la transición de RR a SP y a su vez tienen el doble de probabilidad de tener EM primaria progresiva (PP) que las personas con EM que no fuman

⁽¹¹⁾, y los pacientes de nuestra muestra que cuentan con el diagnóstico de EMPP con positividad para el fumar.

Reconocemos que en nuestro estudio la principal limitación fue la obtención de información de los expedientes clínicos y en 29 casos sin datos completos y con limitación de obtención de datos que quizás nos dieran una mejor evaluación de variables, sin embargo pese a esto los resultados obtenidos son representativos y en población mexicana no existe publicación acerca de si influye el mes de nacimiento o los ascendentes extranjeros y queda este diseño como base para investigaciones futuras que puedan combinar todas las variables y aplicar las ecuaciones diseñadas a nivel mundial para lograr establecer relaciones genéticas y ambientales.

X. CONCLUSIONES

Los pacientes con diagnóstico de Esclerosis múltiple en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI son en su mayoría mujeres con una relación 1.8:1 M:H, con edad promedio de 41.22 (DE 11.46), el fenotipo clínico predominante en nuestra población es el de esclerosis múltiple remitente – recurrente datos similares a lo reportado en la literatura.

Nuestros pacientes también cuentan con un antecedente de familiar ascendente extranjero en su mayoría procedentes de Europa y a pesar de que también tienen algún familiar de primer, segundo o tercer grado con diagnóstico de EM nuestra tasa es menor si se compara con otros grupos poblacionales.

En nuestra población no se puede indicar la presencia del mes de nacimiento como un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad sin embargo hace falta análisis asociando tasas de natalidad por año y de migraciones para poder asegurar tal hallazgo.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Hartung H P, Aktas O, Menge T, Kieseier B. Multiple Sclerosis and Related Disorders: Immune regulation of multiple sclerosis. Handbook of Clinical Neurology 2014; 122(3): 3-14.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2008; 372: 1502-17.
3. Ramagopalan S, Dobson R, Meier U, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. Lancet Neurology 2010; 9: 727–39.
4. Simpson S, Taylor B, Van Der Mei I. The role of epidemiology in MS research: Past successes, current challenges and future potential. Multiple sclerosis Journal 2015; 3:1-9.
5. Multiple Sclerosis International Federation 2013. Mapping multiple sclerosis around the world atlas. 2013: 3-27.
6. Corona T, Flores J. Esclerosis Múltiple (EM) en América Latina. Revista Española de Esclerosis Múltiple 2009; 12: 5-8.
7. Ramagopalan S, Sadovnick D. Epidemiology of Multiple Sclerosis. Neurology clinics 2011; 29(2):207 -17
8. Rice G. The genetic epidemiology of multiple sclerosis. Continuum: Lifelong Learning in Neurology 2004; 10(6): 28-37.
9. Marrie RA. Demographic, Genetic, and Environmental Factors That Modify Disease Course. Neurology clinics 2011; 29(2):323 -341.
10. Koch- Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. Lancet Neurology 2010; 9: 520 -32.
11. Shirani A, Tremlett H. The effect of smoking on the symptoms and progression of multiple sclerosis: a review. Journal of Inflammation Research 2010; 3: 115-126.
12. Van Der Mi I, Simpson S, Stankovich J, Taylos BV. Individual and joint action of enviromental factors and risk of MS. Neurology clinics 2011; 29 (2): 233-55.

13. Torkildsen Ø, Aarseth J, Benjaminsen E, Celius E, Holmøy T. Month of birth and risk of multiple sclerosis: confounding and adjustments. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2014; 1(2): 141–44
14. Staples J, Ponsonby AL, Lim L, et al. Low maternal exposure to ultraviolet radiation in pregnancy, month of birth, and risk of multiple sclerosis in offspring: longitudinal analysis. *BMJ* 2010; 340:c1640.
15. Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, Rothwell PM. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ* 2005; 330:120.
16. Popescu B, Pirko I, Lucchinetti C. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand?. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2013; 19(4):901–921.
17. Kornek B, Lassmann H. Neuropathology of multiple sclerosis: new concepts. *Brain research bulletin* 2003; 61:321 – 26
18. Frohman E, Racke M, Raine C. Multiple Sclerosis — The Plaque and Its Pathogenesis. *The new england journal of medicine* 2006; 354:942-55.
19. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends in molecular medicine* 2001; 7(3):115-121.
20. Correale J, Villa A, Garcea O. *Neuroinmunología Clínica*. Editorial Panamericana 2011. 468 paginas.
21. Miller A, Coyle P. Clinical features of Multiple Sclerosis. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology* 2004; 10(6): 38-73.
22. Gelfand J. Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014; 122 (3): 269 -90.
23. Lublin F. New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. *European Neurology*. 2014; 72(1):1 – 5.

24. Lublin F, Reingold S, Cohen J, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278 – 286.
25. Deangelis T, Miller A. Diagnosis of multiple sclerosis. *Handbook of Clinical Neurology* 2014; 122(3): 317- 42.
26. Milo R, Miller A. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmunity reviews* 2014; 13: 518- 24
27. Gafson A, Giovannoni G, Hawkes C. The diagnostic criteria for multiple sclerosis: from Charcot to McDonald. *Multiple Sclerosis and related disorders* 2012; 1: 9 -14.
28. Katz I, Lublin F. Diagnosis and Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneap Minn)* 2013; 19 (4): 922–943.
29. Freedman M. Present and Emerging Therapies for Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneap Minn)* 2013; 19 (4): 968–991.
30. Killestein J, Rudick R, Polman C. Oral treatment for multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 1026–34
31. Serra A, Fox R. Dimethyl fumarate for relapsing MS. *Neurol Clin Pract* June 2013; 3(3): 249 – 53.
32. Kim W, Zandoná M, Kim S-H, Kim H. Oral disease modifying therapies for multiple sclerosis. *J clin Neurol* 2015; 11(1): 9 -19
33. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman M et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiplesclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet Neurology* 2014; 13: 247 – 56.
34. Nicholas J, Boster A, Racke M. Multiple sclerosis: Five new things. *Neurology, Clinical Practice*. 2013;3: 404- 12.
35. Palanichamy A, Jahn S, Nickles D, Derstine M et al. Rituximab Efficiently Depletes Increased CD20-Expressing T Cells in Multiple Sclerosis Patients. *Journal of Immunology* 2014; 193:580-586

36. Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor PW et al. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010; 74(18):1463-70.

XII. ANEXOS

Anexo 1. TABLA 1. Tasa de riesgo familiar de recurrencia de Esclerosis múltiple ⁽⁸⁾

Grupo familiar	Tasa de riesgo de recurrencia
Padres	3%
Hijos	1%
Hijas	5%
Hermanos	4%
Tías – Tíos	2%
Sobrinas / sobrinos	2%
Primos hermanos	1%
Hermano	1,72%
Medio hermano materno	0,57%
Medio hermano paterno	0,49%
Hermana completa	3,87%
Media hermana materna	1,58%
Media hermana Paterna	1,25%

ANEXO 2. TABLA 2. Criterios de McDonald 2010 para el diagnóstico de EM

(28)

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM
≥ 2 o más ataques ^a , evidencia clínica objetiva de ≥2 lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque previo ^b	Ninguno ^c
≥ 2 o más ataques ^a , evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en el espacio, demostrada por: ≥1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en medula espinal) ^d o esperar por un nuevo ataque ^a clínico que implique un sitio diferente en SNC
1 ataque ^a , evidencia clínica objetiva de ≥2 lesiones	Diseminación en el tiempo, demostrada por: Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 o captante con gadolinio en el seguimiento con resonancia magnética, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar por un segundo ataque clínico ^a
1 ataque ^a , evidencia clínica objetiva de 1 lesión (síndrome clínico aislado)	Diseminación en tiempo y en espacio, demostrada por: Espacio: ≥1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en medula espinal) ^d o esperar por un nuevo ataque ^a clínico que implique un sitio diferente en SNC Tiempo: Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 o captante con gadolinio en el seguimiento con resonancia magnética, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar por un segundo ataque clínico ^a
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM (EM primaria progresiva)	1 año de progresión de la enfermedad (retro o prospectivamente) mas 2 de 3 de los siguientes criterios ^d : 1. Evidencia de diseminación en espacio en el cerebro basado en ≥ 1 lesión en T2 en regiones características de EM (periventricular, yuxtacortical o infratentorial) 2. Evidencia de diseminación en espacio en la medula espinal basado en ≥ 2 lesiones en T2 a nivel espinal 3. Líquido cefalorraquídeo positivo (bandas oligoclonales o índice de IgG elevado)

^a Un ataque se define como el reporte del paciente o la observación objetiva de eventos neurológicos agudos que se mantienen más de 24 h en ausencia de fiebre o infección, 1 ataque debe ser corroborado con el examen neurológico, potenciales evocados visuales o resonancia magnética.

^b El diagnóstico clínico se basa en hallazgos objetivos de 2 o más ataques o historia razonable de un ataque en el pasado que deben ser soportados por hallazgos objetivos.

^c No se requieren estudios adicionales, sin embargo, es deseable que cualquier diagnóstico de EM sea hecho con acceso a imágenes basadas en estos criterios, si la imagen o algún otro examen son negativos debe tenerse cuidado antes de hacer el diagnóstico de EM y deben considerarse diagnósticos diferenciales.

^d Las lesiones que realcen con gadolinio no son necesarias, las lesiones sintomáticas son excluidas de consideración en sujetos con síndromes en tallo o medula espinal.

ANEXO 3. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE
DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Hoja de Recolección de Datos

DATOS DEMOGRAFICOS

Paciente:

Nombre:

NSS:

Edad:

Genero:

Edad del diagnóstico de Esclerosis Múltiple

Mes de nacimiento	1	2	3	4	5	6
	7	8	9	10	11	12

DATOS GENERALES

Fenotipo clínico de la enfermedad

Remitente - Recurrente	Secundaria Progresiva	Primaria progresiva
------------------------	-----------------------	---------------------

CIS

FUMA	SI	NO
------	----	----

ESTADO DE ORIGEN

Antecedente de familiar con Esclerosis Múltiple	Si	No
---	----	----

Tipo de familiar:

Hermano	Hermana	Padre	Madre	Hijo	Hija
---------	---------	-------	-------	------	------

Abuela	Abuelo	Tía	Tío
--------	--------	-----	-----

Primo	Prima	Sobrino	Sobrino
-------	-------	---------	---------

Antecedente de familiar	SI	NO
-------------------------	----	----

Ascendencia extranjera

País	Continente
------	------------

Tipo de familiar de ascendencia extranjera

Padres	Abuelos	Bisabuelos
--------	---------	------------

ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
NEUROLOGÍA

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del protocolo: "**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS
PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLE DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**"

AUTORES: VILLAMIL OSORIO LYDA VIVIANA, BERTADO CORTES BRENDA, CARRERA
PINEDA RAUL

Lugar y Fecha: **México, D.F.** a _____ de _____ de 20_____.

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio: **El objetivo es realizar un trabajo de investigación para determinar las características demográficas y clínicas de la Esclerosis Múltiple en la población del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con el fin de proporcionar datos que sean de utilidad para la elaboración de estrategias para el adecuado diagnóstico y tratamiento.**

Procedimientos: **Se revisarán expedientes personales para la obtención de información demográfica del paciente como edad, género, edad del diagnóstico, así como datos clínicos de su enfermedad.**

Posibles riesgos y molestias: **El trabajo de investigación no genera NINGUN riesgo o molestia para usted como paciente sobre todo de carácter físico debido a que no se realizará maniobra o procedimiento invasivo alguno.**

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: **Los pacientes no obtendrán beneficios directos de esta investigación, sin embargo los datos obtenidos del trabajo de investigación contribuirán de manera importante para la toma de decisiones para el abordaje diagnóstico, con la finalidad de mejor control de la enfermedad y bienestar del paciente.**

Participación o retiro: **Se garantiza durante la realización del trabajo de investigación responder y aclarar todas las dudas del paciente participante y en caso que decida retirar el consentimiento o abandonar el estudio, no se le impedirá u obstaculizará tal decisión, y de ninguna forma afectará la atención médica que se otorgue en esta unidad.**

Privacidad y confidencialidad: **La información obtenida será utilizada únicamente con fines científicos y médicos, garantizando por parte del responsable de la investigación la confidencialidad de la información, no se utilizará el nombre del paciente participante en publicaciones o presentaciones que se deriven de este estudio.**

En caso de dudas y aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador responsable: **Dra. Lyda Viviana Villamil Osorio**

Colaboradores: **Dra. Brenda Bertado Cortés, Dr. Raúl Carrera Pineda.**

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores México, D.F., CP 06720. Teléfono (55)56276900 extensión 21230, Correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx

Con fundamento en la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud, el suscrito (Paciente o persona responsable): _____ con número de afiliación _____, en pleno uso de mis facultades mentales DECLARO lo siguiente:

1. Expreso mi libre voluntad de que los datos demográficos y variables clínicas con respecto a mi padecimiento actual sean incluida en el trabajo de investigación que lleva por Título **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLE DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**
2. Expreso mi libre voluntad de se analicen los datos clínicos de mi expediente personal y la información clínica y paraclínica que ahí se contienen.
3. Se me ha permitido externar todas las dudas que me han surgido, derivados de la información recibida, por lo que manifiesto estar enteramente satisfecho(a) y he comprendido cabalmente los alcances, riesgos y alternativas de los posibles resultados del trabajo de investigación.
4. La información obtenida será utilizada únicamente con fines científicos y médicos, garantizando por parte del responsable de la investigación la confidencialidad de la información.

En mi carácter de representante legal manifiesto haber sido informado de todos y cada uno de los puntos anteriores, los cuales hago míos a nombre del paciente, ACEPTÁNDOLOS en todos sus términos al estampar mi firma.

Nombre y firma del paciente, familiar tutor o representante legal

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma