

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGO XXI**

TESIS

TÍTULO:

***“USO DE UNA PREGUNTA PARA EL TAMIZAJE RÁPIDO
DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS EN
PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y
TRASTORNO DEL ESPECTRO DE NEUROMIELITIS
ÓPTICA”***

QUE PRESENTA:

**DR. CHRISTIAN PÉREZ LOHMAN
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA**



ASESOR: BRENDA BERTADO CORTES

MÉXICO, D.F. FEBRERO DEL 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS



DOCTORA

DIANA G. MENEZ DIAZ

**JEFA DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"



30 JUN 2016



DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION EN SALUD



Dr. Raúl Carrera Pineda



JEFE DE SERVICIO
NEUROLOGIA

C.P. 1701047 MAT. 9000001

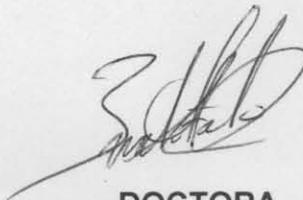


DOCTOR

RAUL CARRERA PINEDA

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
NEUROLOGIA**

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA

BRENDA BERTADO CORTES

NEUROLOGIA

**MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

Dra. Brenda Bertado Cortes
NEUROLOGIA
CED. PROF. 4011978
MAT. 11628464





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



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **13 CI 09 015 184** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **01/06/2016**

DRA. BRENDA BERTADO CORTES

P R E S E N T E

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

Uso de una pregunta para el tamizaje rápido del síndrome de piernas inquietas en pacientes con esclerosis múltiple y trastorno del espectro de neuromielitis óptica.

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-2016-3601-87

ATENTAMENTE

DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

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

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
JUSTIFICACION	12
OBJETIVOS	13
MATERIAL, PACIENTES Y METODOS	14
PROCEDIMIENTOS	17
ANALISIS DE RESULTADOS	19
DISCUSION Y CONCLUSION	22
BIBLIOGRAFIA	24

RESUMEN

“USO DE UNA PREGUNTA PARA EL TAMIZAJE RÁPIDO DEL SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y TRASTORNO DEL ESPECTRO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA”

AUTORES: CHRISTIAN PÉREZ LOHMAN RESIDENTE (1), BRENDA BERTADO CORTES INVESTIGADOR PRINCIPAL (2), RAUL CARRERA PINEDA INVESTIGADOR ASOCIADO 1 (3).

- (1) RESIDENTE DE NEUROLOGIA. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI (HE CMN SXXI),
- (2) MEDICO ADSCRITO A NEUROLOGIA.
- (3) JEFE DE SERVICIO DE NEUROLOGIA CMN SXXI.

ANTECEDENTES. El síndrome de piernas inquietas (SPI), también conocido como enfermedad de Willis-Ekbom (WED), es un trastorno neurológico sensorimotor relativamente común aunque sub-diagnosticado. Se sabe que la prevalencia del SPI aumenta a casi el doble en pacientes con esclerosis múltiple y trastorno del espectro de neuromielitis óptica. Bajo el conocimiento previamente documentado del aumento de la prevalencia del SPI en pacientes con EM y TENMO, se realizó una pregunta de tamizaje a una muestra de la población de una clínica de enfermedades desmielinizantes de un centro neurológico de tercer nivel.

OBJETIVO. Se realizó el tamizaje para el diagnóstico de Síndrome de Piernas Inquietas en una muestra de pacientes con Esclerosis Múltiple y Trastorno del Espectro de Neuromielitis Óptica mediante el uso de una sola pregunta.

MATERIAL Y METODOS. Se trata de un estudio observacional, transversal y descriptivo en el cuál se realizó una pregunta de tamizaje para el SPI mediante una encuesta escrita a una muestra de pacientes con diagnóstico conocido de EM y TENMO pertenecientes a la clínica de enfermedades desmielinizantes del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del “Centro Médico Nacional Siglo XXI” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

RECURSOS, FACTIBILIDAD Y FINANCIAMIENTO. Se cuenta con todos los recursos tecnológicos y humanos para la realización del estudio sin necesidad de financiamiento externo.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES: Se documentó una prevalencia de casi el 30% del SPI en los pacientes encuestados. Los resultados obtenidos servirán como base para un nuevo estudio en un futuro y valoración por la clínica de Trastornos del Movimiento del hospital.

PALABRAS CLAVE. Síndrome de Piernas Inquietas. Esclerosis Múltiple. Trastorno del Espectro de Neuromielitis Óptica. Prevalencia. Tamizaje. Trastornos del movimiento. Epidemiología. Diagnóstico. Tratamiento.

1. Datos del alumno
(Autor)
 - a. Apellido Paterno:
 - b. Apellido Materno:
 - c. Nombre (s):
 - d. Teléfono:
 - e. Universidad:
 - f. Facultad o escuela:
 - g. Carrera:
 - h. Número de cuenta:

1. Datos del alumno
 - Pérez
 - Lohman
 - Christian
 - (55) 25-96-15-94
 - Universidad Nacional Autónoma de México.
 - Facultad de Medicina
 - Medicina
 - 514222194

2. Datos del asesor.
 - a. Apellido Paterno:
 - b. Apellido Materno:
 - c. Nombre (s):

2. Datos del asesor (es)
 - Bertado
 - Cortes
 - Brenda

3. Datos de la tesis.
 - a. Título:

 - b. Subtitulo:
 - c. No. De paginas:
 - d. Año:
 - e. **No. De Registro:**

3. Datos de la tesis
Uso de una pregunta para el tamizaje rápido del síndrome de piernas inquietas en pacientes con esclerosis múltiple y trastorno del espectro de neuromielitis óptica

- 25 p.
- 2017
- R-2016-3601-87**

Introducción.

Definición: El Síndrome de piernas inquietas (SPI), también conocido como enfermedad de Willis-Ekbom (WEB), es un desorden neurológico sensorimotor que se caracteriza por la urgente necesidad de movilizar las piernas que se acompaña de sensaciones desagradables en las mismas, comúnmente descritas por los pacientes como “hormigueos”, “cosquilleos” y “electricidad”, entre otras;³ los síntomas sensitivos se alivian caminando o realizando movimientos alternos de las piernas, dicha sintomatología empeora por la tarde o la noche, y movimientos periódicos de las piernas pueden ocurrir de forma involuntaria por la noche.¹⁷ La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa desmielinizante del sistema nervioso central, multifocal, mediada inmunológicamente que afecta principalmente a jóvenes adultos.⁷ El trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO) es una entidad autoinmune, desmielinizante e inflamatoria del sistema nervioso central con predilección por los nervios ópticos y la medula espinal, lugares abundantes en canal de agua aquaporina-4 (AQP4), el antígeno encontrado en más del 70% de los pacientes con TENMO.¹⁸ La EM y el TENMO son enfermedades neurodegenerativas, inflamatorias y desmielinizantes que comúnmente se acompañan de trastornos del movimiento y trastornos del sueño, siendo éstos difíciles de diagnosticar y por lo tanto de manejar.

Epidemiología: La prevalencia reportada del SPI en la población general de diversos países es de 1.1% a 10.8%.⁹ En diversos estudios se ha corroborado que la prevalencia aumenta a casi el doble en asociación con EM; por

ejemplo de un 6.4% a un 15.5% en un estudio con más de 65, 000 pacientes realizado en el 2012;¹⁰ y aumenta la prevalencia a casi tres veces más en asociación con TENMO, como fue reportado en un estudio reciente del 2015 con más de 300 pacientes, de 7.8% a 17% en comparación con población sana.⁹

Fisiopatología: La fisiopatología del SPI no ha sido completamente entendida, pero se concentra en la disfunción del sistema dopaminérgico nigroestriatal, anomalías en el metabolismo de hierro, alteraciones genéticas y en el sistema opioide central.⁸ El patrón circadiano de los síntomas del SPI asemeja a los de la distonía respondedora a Levodopa (Enfermedad de Segawa), en la que la deficiencia de GTP-ciclohidrolasa limita la producción de tetrahidrobiopterina y por lo tanto disminuye la síntesis de dopamina.⁵ Una teoría hipodopaminérgica en el SPI sugeriría que la tirosina hidroxilasa cerebral se encontraría disminuida, sin embargo estudios recientes han demostrado que de hecho se encuentra aumentada en el putamen.² El aumento de la tirosina hidroxilasa en el cerebro de pacientes con SPI tiene implicaciones en nuestro entendimiento del metabolismo de hierro en el síndrome, ya que éste es un cofactor obligado de la enzima.⁵ En el líquido cefalorraquídeo de pacientes con SPI se ha encontrado valores bajos de ferritina y valores elevados de transferritina en comparación con controles sanos.⁵ En estudios in-vitro se ha demostrado que la deficiencia de hierro causa muerte celular de células dopaminérgicas de la sustancia nigra y que un sistema opioide intacto protege a dichas células de la privación de hierro.¹⁹ Clínicamente, un número no despreciable de pacientes con SPI muestran datos de deficiencia periférica de hierro, además se ha demostrado

que la severidad de la deficiencia de hierro correlaciona con la severidad de los síntomas del síndrome.¹⁵

También se ha demostrado que pacientes con SPI presentan niveles elevados de 3-Orto-Metildopa (3OMD) en LCR en comparación con controles sanos. La Levodopa puede ser metabolizada por la Dopa-Descarboxilasa a Dopamina o por la Catecol-O-Metiltransferasa (COMT) a 3OMD. La elevación de la 3OMD se puede explicar debido a un aumento de las cantidades de Levodopa, lo cual de más sustrato a la COMT para crear 3OMD.²

Múltiples estudios de imagen han fallado al tratar de demostrar inequívocamente la pérdida de células dopaminérgicas o hipofunción de las mismas en SPI. La captación de marcadores de transportadores dopaminérgicos presinápticos en el SPECT es similar en pacientes con SPI tratados, que en pacientes con SPI sin tratamiento y que en controles sanos.¹⁴ En cuanto a los receptores postsinápticos, un estudio del 2012 demostró que los receptores D2/D3 en áreas mesolímbicas se encuentran disminuidos, demostrado por la baja en la captación de raclopride en dichas áreas.⁸

Genética: Se han descrito formas familiares de SPI con un patrón de herencia autosómico dominante.¹⁶ Al momento se han descrito al menos 4 polimorfismos de un nucleótido simple en asociación con SPI: BTBD9 en el cromosoma 6, MEIS1 en el cromosoma 2, proteína cinasa activada por mitógeno 5 (MAP2K5) en el cromosoma 15 y receptor de proteína tirosina fosfatasa tipo D (PTPRD) en el cromosoma 9.⁸ Sin embargo aún no es posible explicar cómo la función de éstos genes explica la patología del SPI.

Diagnóstico: En 1995 El Grupo Internacional para el Estudio del Síndrome de Piernas Inquietas, IRLSSG por sus siglas en inglés, identificó 4 criterios diagnósticos “mínimos” para el diagnóstico del síndrome a partir de los 6 criterios originales emitidos en 1990 por la Clasificación Internacional de Desordenes del Sueño, ICSD. En el 2003 los Institutos Nacionales de Salud (NIH) en conjunto con el IRLSSG emitió 4 criterios “esenciales” para el diagnóstico del síndrome, sin embargo éstos carecían de la sensibilidad y especificidad adecuada, por lo cual en el 2014 el IRLSSG revisó los 4 criterios originales y añadió un quinto criterio para mejorar la sensibilidad a más del 80%.³

Criterios Diagnósticos del Síndrome de Piernas Inquietas del Grupo Internacional para el Estudio del Síndrome de Piernas Inquietas (IRLSSG).³

Todos deben estar presentes:

- a) Urgencia para mover las piernas usualmente pero no siempre acompañada por o sentida que es causada por sensaciones incómodas y poco placenteras en las piernas.
- b) La urgencia para mover las piernas y cualquier sensación poco placentera acompañante inician o empeoran durante los periodos de reposo o inactividad, como al estar acostado o sentado.
- c) La urgencia para mover las piernas y cualquier sensación poco placentera son parcial o totalmente aliviadas por el movimiento, como caminar o estirarse, mientras se realiza la actividad.

- d) La urgencia para mover las piernas y cualquier sensación poco placentera durante el reposo o inactividad sólo ocurren o son peor en la tarde o en la noche más que en el día.
- e) La ocurrencia de las características antes mencionadas no son explicadas como síntomas primarios de otra condición médica o del comportamiento (por ejemplo, mialgia, estasis venosa, edema, artritis, calambres musculares, desconfort por posición, manierismos habituales).

SPI y EM: La EM es un desorden multifocal inmunológicamente mediado del sistema nervioso central. La fisiopatología de la EM consiste en dos fenómenos paralelos: Neuroinflamación y neurodegeneración. Debido a la amplia distribución de las lesiones en sustancia gris y blanca las manifestaciones clínicas son muy variables. Éstas incluyen síntomas motores y sensitivos, de tallo cerebral, visuales, de origen cerebeloso y síndromes neuropsiquiátricos, entre otras. Lesiones en el tracto corticoespinal causan debilidad, espasticidad e hiperreflexia. Involucro de los tractos espinotalámicos o columnas dorsales se asocian a manifestaciones sensitivas. Lesiones en la columna cervical y torácica pueden causar sensación de choque eléctrico, conocido como signo de Lhermitte. El desarrollo de trastornos del movimiento indica el involucro de los ganglios de la base y sus fibras aferentes o eferentes. A excepción del temblor, otros trastornos del movimiento en asociación con EM son raros. Disonía, parkinsonismo, mioclonías, corea y balismo son poco frecuentes. Sin embargo existe un trastorno del movimiento, además del temblor, que se ha descrito cada vez más y en mayor proporción durante los últimos diez años en

asociación a la EM. El Síndrome de Piernas Inquietas. Un grupo italiano reportó en el 2008 un aumento de la prevalencia de 4.2% en 649 controles sanos VS una prevalencia de hasta 19% en 861 pacientes con EM. Se concluyó que existe un riesgo 5.4 veces mayor en pacientes con EM de sufrir SPI que en pacientes sin EM.¹² Recientemente un estudio grande de más 65, 000 pacientes, encontró una mayor prevalencia de SPI en pacientes mujeres con EM que en mujeres sin EM: 15.5% VS 6.4%. También se encontró una diferencia significativa en mujeres que reportaban síntomas clasificados como “severos” cuando se comparó con mujeres sin EM: 9.9% VS 2.6%.¹⁰ De la misma manera, se ha demostrado en múltiples ocasiones que el puntaje en la “Expanded Disability Status Scale” (EDSS) en pacientes con EM y SPI es mucho mayor que pacientes con EM sin SPI.^{10,11,12,13}

Mientras que la asociación epidemiológica entre EM y SPI se ha descrito extensamente, una asociación fisiopatológica aún no se ha encontrado. Se han descrito algunos factores de riesgo significativos en pacientes con EM y SPI que incluyen edad mayor, mayor duración de la EM, subtipo primario progresivo, mayor discapacidad global y mayor carga lesional en la región cervical.^{12,13}

Una probable explicación fisiopatológica para la asociación entre ambas patologías es que la disfunción dopaminérgica es causada por la hiperexcitabilidad del generador locomotor espinal secundaria al daño por desmielinización de las vías cerebroespinales inhibitorias descendentes.⁴

SPI y TENMO: El TENMO es una entidad autoinmune, desmielinizante e inflamatoria del sistema nervioso central con predilección por los nervios

ópticos y la medula espinal de forma longitudinal, tradicionalmente definida como una lesión que se extiende a más de 3 segmentos medulares de forma longitudinal. Se sabe que posterior a la desmielinización en agudo la principal secuela es atrofia medular; tanto la desmielinización como la atrofia de la medula espinal son fuente de trastornos del movimiento. Recientemente se describió la fenomenología de algunos trastornos del movimiento asociados a lesiones medulares en una población pequeña; se describieron espasmos tónicos paroxísticos, distonía focal y temblor tanto postural como de reposo.¹ La literatura que asocia el SPI con EM es prolija, no así el caso de SPI y TENMO; sin embargo, muy recientemente un grupo Coreano en un estudio que involucró a 312 pacientes (159 con TENMO y 153 controles sanos) investigó la relación específica del SPI en pacientes con TENMO, encontrando una triplicación en la prevalencia de SPI en pacientes con TENMO al compararla con los controles sanos, de 7.8% VS 17%. Así mismo se reporta que los valores de la Escala Expandida del Status de Discapacidad (EDSS) y la duración de la enfermedad desmielinizante son mucho mayores en pacientes con TENMO y SPI.⁹ Por otro lado, un grupo Chino reportó un estudio pequeño que involucró a 33 pacientes con TENMO y 20 controles sanos en los cuales se investigaron diferentes trastornos de sueño, se encontró que ninguno de los 33 pacientes con TENMO cumplía con criterios diagnósticos actuales para SPI, sin embargo los resultados se ven sesgados por el tamaño de la población.¹⁸

Se puede inferir un mecanismo fisiopatológico similar al de la EM y SPI en la asociación con TENMO y SPI, interrupción de las vías cerebroespinales inhibitorias descendentes debido a inflamación y desmielinización medular.

Tamizaje: En el año 2007 un grupo italiano compuesto por especialistas en neurología y medicina del sueño dieron validación al uso de una sola pregunta como tamizaje rápido para el síndrome de piernas inquietas. Dicha validación se concretó en un estudio que involucró una población abierta de 521 personas con una edad promedio de 60.7 años (rango de 21 a 88 años) que acudían a un centro neurológico de tercer nivel por diversos padecimientos y que eran capaces de comprender y contestar una serie de cuestionarios escritos. Tras el análisis de la información se encontró una prevalencia del SPI de 21.5% para la muestra, muy por arriba de los resultados en poblaciones similares en otras partes de Europa y Norteamérica; y se determinó que la pregunta tiene un 100% de sensibilidad y un 96.8% de especificidad para el diagnóstico del síndrome de piernas inquietas.⁶ Si bien la pregunta se muestra muy promisorio como herramienta clínica, la alta prevalencia reportada por éste grupo pudo verse influenciada por el hecho que más del 60% de la población encuestada tenía más de 50 años de edad y no se especificó si los síntomas planteados en la pregunta se habían presentado en el pasado u ocurrían actualmente. A pesar de esto, la pregunta como prueba de tamizaje para el SPI es una excelente herramienta clínica que puede ser aplicada en cualquier situación y por cualquier médico. Como se mencionó previamente la prevalencia del SPI en

poblaciones con EM y TENMO llega a triplicarse, por lo que resulta lógico la necesidad de la aplicación de una herramienta fácil y confiable para el tamizaje del SPI en población con dichos diagnósticos que no ha sido estudiada previamente para éste síndrome.

No se encontró en la bibliografía revisada en el presente trabajo ningún antecedente o descripción de el uso de ésta pregunta como tamizaje en pacientes con EM y TENMO.

Justificación.

Se desconoce la prevalencia del SPI en pacientes con EM y TENMO de la clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Estudios recientes reportan una alta prevalencia del SPI en pacientes con EM y TENMO al compararlos con controles sanos.

Existe una prueba de tamizaje rápido basada en una sola pregunta para el diagnóstico de SPI en cualquier tipo de población, que cuenta con una alta sensibilidad y especificidad.

La aplicación de dicha herramienta de tamizaje en población con diagnóstico de EM y TENMO permitiría la correcta clasificación y estudio complementario posterior para el diagnóstico oportuno del SPI y por lo tanto su tratamiento.

Existe tratamiento de primera línea para el SPI en el cuadro básico de medicamentos del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Planteamiento del Problema.

El Síndrome de Piernas Inquietas es un trastorno sensorimotor con una alta prevalencia en pacientes con enfermedades desmielinizantes como Esclerosis Múltiple y Trastorno del Espectro de Neuromielitis Óptica, dicha asociación se encuentra bien documentada en la literatura. Se cuenta con una herramienta clínica confiable con alta especificidad y sensibilidad para el tamizaje del Síndrome de Piernas Inquietas, que aplicada a la población antes mencionada de nuestro centro de atención de tercer nivel de salud nos permitiría conocer la prevalencia de dicho síndrome y brindar un tratamiento específico de llegarse al diagnóstico definitivo.

Objetivos.

Objetivo Principal: Realizar el tamizaje para el diagnóstico de Síndrome de Piernas Inquietas en una muestra de pacientes con Esclerosis Múltiple y Trastorno del Espectro de Neuromielitis Óptica mediante el uso de una sola pregunta.

Objetivos Secundarios: Con los resultados de ésta encuesta se planea realizar en un segundo estudio el diagnóstico clínico certero y la estadificación de la severidad del SPI en pacientes con EM y TENMO de una clínica de enfermedades desmielinizantes de un centro neurológico de tercer nivel, y con el diagnóstico oportuno iniciar un tratamiento adecuado.

Hipótesis.

Se encontrará más del 15% de la muestra estudiada de pacientes con EM y TENMO con clínica sugerente de SPI.

Material, pacientes y métodos.

Diseño: Se trata de un estudio observacional, descriptivo y transversal.

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

Universo de trabajo: Pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple o con diagnóstico de Trastorno del Espectro de Neuromielitis Óptica de la clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI que acudan a consulta externa durante los meses de enero 2016 a abril 2016.

Selección de la muestra:

Tipo de muestreo: No probabilístico. Por Conveniencia.

Tamaño de la muestra: Cien pacientes atendidos en la consulta externa de la clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico conocido de EM o diagnóstico conocido de TENMO durante los meses de enero 2016 a marzo 2016.

Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico conocido de Esclerosis Múltiple o diagnóstico conocido de Trastorno del Espectro de Neuromielitis Óptica.

Pacientes que tengan cita programada a la Consulta Externa de la Clínica de Enfermedades Desmielinizante de primera vez o como subsecuentes entre el periodo de enero 2016 a marzo 2016.

Criterios de exclusión:

Pacientes mayores de 18 años que acudan a la Consulta Externa de la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes con diagnósticos diferentes a Esclerosis Múltiple o Trastorno del Espectro de Neuromielitis Óptica.

Criterios de eliminación:

Pacientes mayores de 18 años que acudan a la Consulta Externa de la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes con diagnósticos conocidos de Esclerosis Múltiple o Trastorno del Espectro de Neuromielitis Óptica que no sean capaces de entender y contestar la pregunta realizada por cualquier impedimento relacionado o no a los diagnósticos de base.

Descripción de las variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICION	UNIDADES DE MEDICION O CATEGORIAS
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento a una fecha determinada en el curso del tiempo.	Número de años reportado por el paciente corroborado por información en expediente.	Descriptiva	Cuantitativa discreta	-Años
Género	Caracteres sexuales tanto primarios como secundarios que definen el género de Hombre y Mujer.	Sexo definido por el fenotipo del paciente.	Descriptiva	Cualitativa nominal	-Hombre (H) -Mujer (M)
Diagnóstico	Nombre de la patología de base ya conocida por el paciente.	Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente. Trastorno del Espectro de Neuromielitis Óptica.	Descriptiva	Cualitativa nominal	-EM -TENMO
Tiempo de Diagnóstico	Número de años que se tienen con el diagnóstico definitivo a la fecha de realización del estudio.	Quinteto que engloba el número de años real que se tienen con el diagnóstico definitivo.	Descriptiva	Cualitativa nominal	-Menos de 5 años. - De 5 a 10 años. -De 11 a 15 años. -De 16 a 20 años. -Más de 20 años.
Tratamiento Actual	Conjunto de medios que se aplican para curar, aliviar o controlar una enfermedad.	Fármaco de primera o segunda línea modificador de la enfermedad u otro fármaco.	Descriptiva	Cualitativa nominal	-Interferón de 6 millones. -Interferón de 8 millones. Interferón de 12 millones. -Acetato de Glatiramer. -Otro fármaco.
Respuesta de Tamizaje	Respuesta obtenida al realizar la pregunta de tamizaje	Respuesta afirmativa o negativa a la pregunta de tamizaje.	Descriptiva.	Cualitativa nominal	-Si -No

Procedimientos.

Captación de Pacientes. Se procedió a realizar una encuesta por escrito, previa firma de consentimiento informado, a todos los pacientes que tengan cita programada a la Consulta Externa de la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes de primera vez o como subsecuentes entre el periodo de enero 2016 a marzo 2016.

Obtención de la información. La encuesta a realizarse constaba de 6 preguntas de opción múltiple y 1 pregunta abierta, dicha encuesta se contestó con lápiz o pluma al momento del interrogatorio en la consulta externa. Si la pregunta de tamizaje se contestó de forma afirmativa; “sí”, se anotó en la parte inferior de la encuesta el nombre y número de seguro social del paciente. Ver Anexo 1.

Análisis estadístico. Para el análisis estadístico se utilizó una estadística descriptiva para representar los resultados obtenidos en tablas y gráficas. Las variables cuantitativas, se reportan en medias y desviación estándar. Las variables cualitativas se reportan en proporción.

Consideraciones éticas.

Riesgos y beneficios. 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.

Los pacientes no obtendrán ningún beneficio directo del presente trabajo; sin

embargo, de los resultados obtenidos de esta investigación podrán derivarse los pacientes con respuesta afirmativa para una segunda evaluación más completa y posible inicio de tratamiento de así considerarse.

Apego a normativas. 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 estará 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.

Confidencialidad. Se asignará a cada paciente un número, el cuál se utilizará para la identificación del sujeto en todo el desarrollo del estudio. Los nombres y números de seguro social recolectados, previa firma de consentimiento informado, serán únicamente analizados por la Dra. Brenda Bertado Cortés, medico adscrito al servicio de la Clínica de Enfermedades Desmielinizante del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Análisis de Resultados.

Con el fin de lograr los objetivos planteados al inicio de esta tesis, se vació la información obtenida mediante el cuestionario en el programa estadístico “SPSS”, para su análisis e interpretación. Además se realizaron gráficas en el programa “Excel”, para una mejor comprensión de los mismos.

A continuación se muestran en la Tabla 1 los resultados obtenidos en su totalidad y agrupados por respuesta afirmativa y negativa a la pregunta de tamizaje.

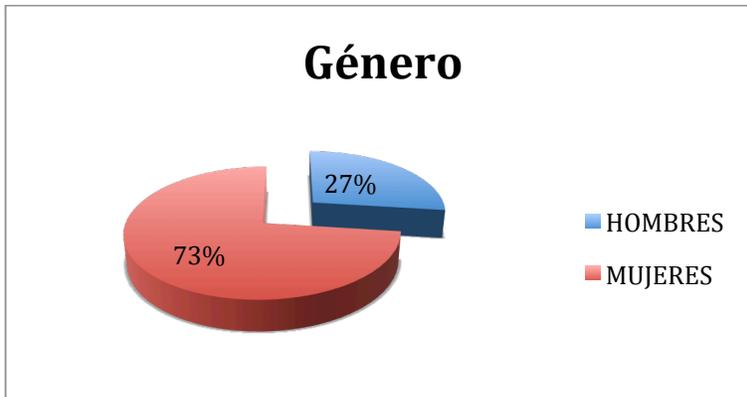
Tabla 1. CARACTERÍSTICAS DE POBLACION ENCUESTADA DE ACUERDO A RESPUESTA EN PREGUNTA DE TAMIZAJE

	SI (n = 26)	NO (n = 74)	TOTAL (n =100)
HOMBRE (%)	5 (19%)	22 (29.73%)	27 (27%)
MUJER (%)	21 (81%)	52 (70.27%)	73 (73%)
EDAD (SD)*	39.35 (10.75)	40.92 (8.24)	40.51 (8.93)
EM (%)	23 (88.46%)	68 (91.89%)	91 (91%)
TENMO (%)	3 (11.54%)	6 (8.11%)	9 (9%)
TIEMPO DX. (%)			
≤ 5 AÑOS	9 (34.62%)	17 (22.97%)	26 (26%)
6-10 AÑOS	9 (34.62%)	38 (51.35%)	47 (47%)
11-15 AÑOS	7 (26.92%)	8 (10.81%)	15 (15%)
16-20 AÑOS	1 (3.85%)	5 (6.76%)	6 (6%)
>20 AÑOS	0 (0.00%)	6 (8.11%)	6 (6%)
TX. ACTUAL. (%)			
INF 6	4 (15.38%)	11 (14.86%)	15 (15%)
INF 8	6 (23.08%)	26 (35.14%)	32 (32%)
INF 12	4 (15.38%)	11 (14.86%)	15 (15%)
A. G.	7 (26.92%)	13 (17.57%)	20 (20%)
FINGO.	0 (0.00%)	4 (5.41%)	4 (4%)
NATAZ.	1 (3.85%)	2 (2.70%)	3 (3%)
RITUXI.	3 (11.54%)	3 (4.05%)	6 (6%)
AZA.	1 (3.85%)	4 (5.41%)	5 (5%)

*Resultados mostrados en Promedio y Desviación Estándar (SD).

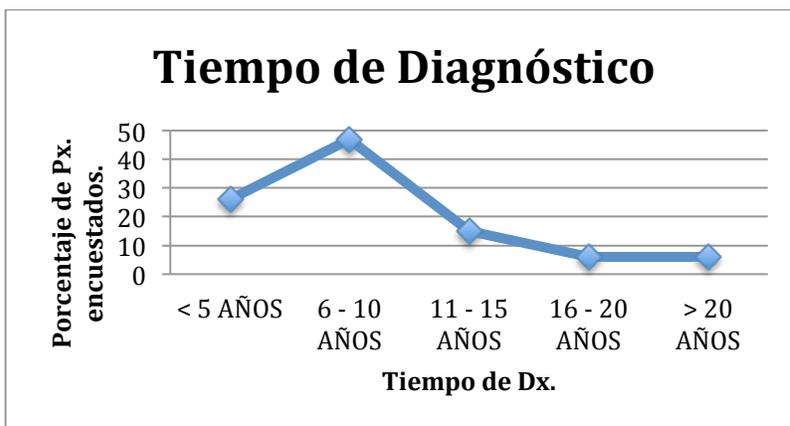
Del 100% de pacientes encuestados, 73% son mujeres y 27% son hombres (Gráfico 1). La edad promedio de los pacientes encuestados fue de 40.51 años con una desviación estándar de ± 8.93 . Se obtuvo un 91% de pacientes con diagnóstico de EM y 9% con diagnóstico de TENMO.

Gráfico 1. (Género. Total de encuestados).



En el Gráfico 2 observamos que hay un mayor porcentaje del total de pacientes encuestados que tienen de 6 a 10 años con el diagnóstico confirmado (47%), mientras que sólo existe un 6% de pacientes con más de 20 años de diagnóstico.

Gráfico 2. (Tiempo de Diagnóstico).



De los 26 pacientes con respuesta afirmativa a la pregunta de tamizaje (26% del total de encuestados), 81% son mujeres y 19% son hombres (Gráfico 3). La edad promedio de los mismos fue de 39.35 años con una desviación estándar de ± 10.75 . 18% de pacientes tiene menos de 10 años con el diagnóstico confirmado. 26.92% de los pacientes utiliza Acetato de Glatiramer como terapia, muy seguido de Interferón de 8 millones con 23.08% (Gráfico 4.)

Gráfico 3. (Género en tamizaje).

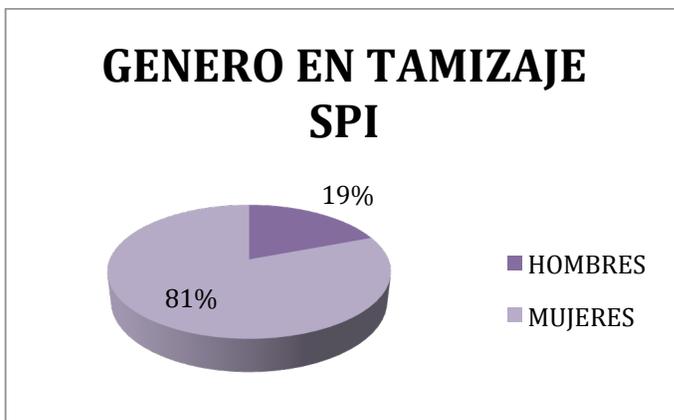
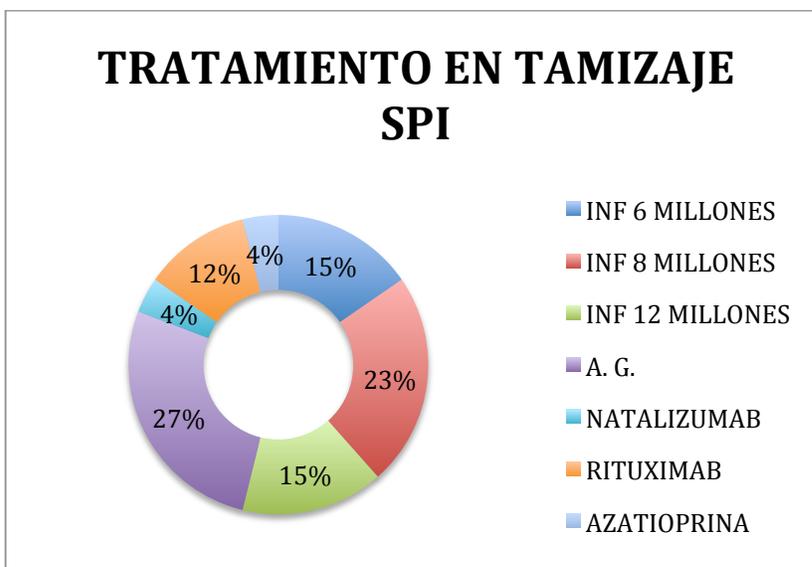


Gráfico 4. (Tratamiento en tamizaje).



No se encontró una relación significativa entre la edad y la respuesta a la pregunta de tamizaje, demostrado por una $p = .443$ en la prueba de T de Student. No se encontró una relación significativa entre tiempo de diagnóstico y la respuesta a la pregunta de tamizaje, demostrado por un valor de $X^2 = 7.859$, $p = 0.097$. No se encontró una relación significativa entre tratamiento actual y la respuesta a la pregunta de tamizaje, demostrado por un valor de $X^2 = 5.102$, $p = 0.647$.

Discusión y Conclusión.

De acuerdo a la hipótesis planteada se esperaba un 15% de respuesta afirmativa a la pregunta de tamizaje. Se obtuvo un total de 26 respuestas afirmativas de un total de 100 encuestados, superando por casi el doble a lo esperado. Esto se encuentra en concordancia con la prevalencia reportada en estudios previos del SPI en pacientes con EM y TENMO; esto si suponemos que el 100% de esos 26 pacientes con respuesta afirmativa a la pregunta de tamizaje serán diagnosticados con los criterios actuales de SPI. Con las variables incluidas en ésta encuesta no se encontraron relaciones significativas en cuanto a edad, tiempo de diagnóstico o tipo de tratamiento, tal vez debido al pequeño tamaño de la muestra y a la inclusión de variables poco específicas, sin embargo algunas de ellas como tipo de tratamiento no han sido estudiadas ni reportadas en la bibliografía consultada.

Al encuestar únicamente a 100 personas se obtuvo una respuesta afirmativa en casi el 30%, lo que nos lleva a pensar que el SPI está siendo subdiagnosticado en éste tipo de pacientes a pesar de conocerse una alta incidencia del mismo

en personas con EM y TENMO.

Con estos 26 pacientes se planea realizar un seguimiento para realizar el diagnóstico definitivo del SPI, así como búsqueda de carga lesional medular cervical por medio de resonancia magnética y medición de hierro sérico, ambas características relacionadas con la fisiopatología del SPI y su relación con trastornos medulares de origen desmielinizante.

Los resultados de éste trabajo pueden considerarse como una primera alerta para la búsqueda del diagnóstico de SPI en pacientes con EM y TENMO, un padecimiento que merma la calidad de vida y es tratable con medicamentos de bajo costo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abboud H, Fernandez HH, Mealy MA, Levy M. Spinal Movement Disorders in Neuromyelitis Optica: An Under-recognized Phenomenon. *Mov Disord Clin Pract* 2016 Online versión. Doi:10.1002/mdc3.12321
2. Allen RP, Connor JR, Hyland K, Earley CJ. Abnormally increased CSF 3-Ortho-methyl-dopa (3-OMD) in untreated restless legs syndrome (RLS) patients indicates more severe disease and possibly abnormally increased dopamine synthesis. *Sleep Med* 2009;10(1):123-128.
3. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelmann JW, et al. Restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014;15(8):860-873.
4. Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M. Periodic limb movements in sleep: State-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology* 2000;54(8):1609-1616.
5. Earley CJ, Allen RP, Beard JL, Connor JR. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res* 2000;62(5):623-628.
6. Ferri R, Lanuzza B, Cosentino FII, Iero I, Tripodi M, Spada RS, et al. A single question for the rapid screening of restless legs syndrome in the neurological clinical practice. *Eur J Neurol* 2007;14(9):1016-1021.
7. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple Sclerosis — The Plaque and Its Pathogenesis. *N Engl J Med* 2006;354(9):942-955.
8. Garcia-Borreguero D, Williams AM. An update on restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Curr Opin Neurol* 2014;27(4):493-501.
9. Hyun J-W, Kim S-H, Jeong IH, Joung A, Kim J-H, Cho HJ, et al. Increased frequency and severity of restless legs syndrome in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Sleep Med* 2016;17(1):121-123.
10. Li Y, Munger KL, Batool-Anwar S, Vito KD, Ascherio A, Gao X. Association of multiple sclerosis with restless legs syndrome and other sleep disorders in women. *Neurology* 2012;78(19):1500-1506.
11. Manconi M, Fabbrini M, Bonanni E, Filippi M, Rocca M, Murri L, et al. High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007;14(5):534-539.
12. Manconi M, Ferini-Strambi L, Filippi M, Bonanni E, Iudice A, et al. Multicenter Case-Control Study on Restless Legs Syndrome in Multiple Sclerosis: The REMS Study. *Sleep* 2008;31(7):944-952.

- 13.** Manconi M, Rocca M, Ferini-Strambi L, Tortorella P, Agosta F, Comi G, et al. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. *Mult Scler* 2008;14(1):86-93.
- 14.** Michaud M, Soucy JP, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *J Neurol* 2002;249(2):164-170.
- 15.** O'keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron Status and Restless Legs Syndrome in the Elderly. *Age Ageing* 1994;23(3):200-203.
- 16.** Sas AM, Fonzo AD, Bakker SL, Simons EJ, Oostra BA, Maat-Kievit AJ, et al. Autosomal dominant restless legs syndrome maps to chromosome 20p13 (RLS-5) in a Dutch kindred. *Mov Disord* 2010;25(11):1715-1722.
- 17.** Schapira AH. Restless Legs Syndrome: An update on treatment options. *Drugs* 2004;64(2):149-158.
- 18.** Song Y, Pan L, Fu Y, Sun N, Li Y-J, Cai H, et al. Sleep abnormality in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2(3):e94.
- 19.** Sun Y-MJ, Hoang T, Neubauer JA, Walters AS. Opioids protect against substantia nigra cell degeneration under conditions of iron deprivation: A mechanism of possible relevance to the Restless Legs Syndrome (RLS) and Parkinson's Disease. *Journal Of the Neurological Sciences* 2011;304(1-2):93-101.