



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN**  
**SALVADOR ZUBIRÁN**  
**DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA**

**RETRASO EN DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE ASOCIADO A  
COMORBILIDADES**

**TESIS**  
**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE**  
**ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA**

**PRESENTA:**  
**Dra. Dioselina Panamá Tristán Samaniego**

**DIRECTOR DE TESIS:**  
**Dra. Irene Treviño Frenk**

**Ciudad Universitaria, Cd.Mx., enero 2021**



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.

RETRASO EN DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE ASOCIADO A  
COMORBILIDADES



INCMNSZ  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. CARLOS GERARDO CANTU BRITO

Jefe de Servicio

Departamento de Neurología y Psiquiatría

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DRA. IRENE TREVIÑO FRENK

Directora de Tesis

Departamento de Neurología y Psiquiatría

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. FELIPE VEGA BOADA

Profesor titular del curso de Neurología Clínica

Departamento de Neurología y Psiquiatría

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b>	<b>4</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	<b>6</b>
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>9</b>
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>10</b>
<b>5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.</b>	<b>10</b>
<b>6. HIPÓTESIS</b>	<b>10</b>
<b>7. OBJETIVOS</b>	<b>10</b>
<b>a. Objetivo primario y secundarios</b>	<b>10</b>
<b>8. METODOLOGÍA: DISEÑO GENERAL</b>	<b>11</b>
<b>9. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>11</b>
<b>a. Criterios de inclusión y exclusión</b>	<b>11</b>
<b>b. Definición de variables</b>	<b>11</b>
<b>10. CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>17</b>
<b>11. GLOSARIO</b>	<b>17</b>
<b>12. RESULTADOS</b>	<b>17</b>
<b>13. DISCUSIÓN</b>	<b>29</b>
<b>14. CONCLUSIONES</b>	<b>38</b>
<b>15. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>39</b>

## 1. RESUMEN

### Antecedentes

Las comorbilidades son comunes en la población en general y ejercen influencia en un gran rango de resultados de salud, incluidos retrasos diagnósticos y severidad de una enfermedad. Son pocos los estudios sobre cómo las comorbilidades preexistentes en los pacientes con EM retrasan el diagnóstico y los existentes se originan en América del Norte y Europa. Existe evidencia actual y está identificado que un diagnóstico oportuno e inicio temprano de tratamiento modificador de la enfermedad, son los factores que más van a influenciar para control de la EM y por lo tanto una mayor probabilidad de un curso leve de la enfermedad.

### Objetivo principal

Conocer la frecuencia de pacientes con comorbilidades preexistentes que tuvieron retraso en el diagnóstico de EM de la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

### Método

Descriptivo de base de datos de pacientes con diagnóstico de EM de la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

### Resultados

Se estudiaron 327 pacientes de los cuales 236 cumplieron con criterios de inclusión. De los 236 pacientes, 55 pacientes (23.31%) tenían comorbilidades y 181 pacientes (76.69%) no tenían comorbilidades previas al diagnóstico de EM. Las principales comorbilidades encontradas más comunes fueron: endocrinológica 7.94%, autoinmune/reumatológica 5.95% y psiquiátricas 3.81%. Identificamos 60 pacientes (25.42%) del total analizado no tuvieron retraso diagnóstico y 176 pacientes (74.58%) si tuvieron retraso diagnóstico. Con un nivel de significancia  $\alpha=0.05$  (95% de confianza) no existe relación entre el retraso en el diagnóstico de EM y la presencia de comorbilidades. La V de Cramér entre las variables fue de 0.1147 (11%). Se dividieron 2 grupos comprendidos entre los períodos previo y posterior a Marzo de 2015, donde observamos que la media de días para el período previo a Marzo de 2015 fueron de 1029.70 días (DE 1712.10) y el posterior a Marzo de 2015 fueron de 652.60 días (DE 766.20). Con un nivel de significancia  $\alpha=0.05$  (95% de confianza) al comparar los días de retraso diagnóstico entre los períodos previo y posterior a marzo de 2015, observamos que hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, con una p de 0.002. La edad de inicio de síntomas fue de 30 años (DE 10). Prevalece el

género femenino con 160 pacientes (67.80%) y 76 pacientes (32.20%) fueron masculinos, con una razón de mujeres/hombres de 2:1. No encontramos diferencia estadísticamente significativa entre las variables retraso de diagnóstico y género, con una p de 0.288. Los tres síntomas más comunes de presentación inicial de EM fueron neuritis óptica 27.12%, síntomas sensitivos 26.27% y motor 19.07%. 70% de los pacientes corresponden al subtipo EMRR, 24% EMSP y 5% EMPP. Las formas progresivas correspondientes a EMSP y la EMPP representaron el 84% y 15% respectivamente. El promedio de EDSS fue 3.50 (DE 2.56). En el subanálisis de estudios solicitados previo y posterior a Marzo de 2015, se observa que ha habido una disminución de los estudios solicitados para diagnóstico efectivo de EM. Los síntomas actuales más comúnmente referidos, observamos que 83 pacientes aquejan síntomas motores, 73 pacientes síntomas sensitivos, 54 pacientes se encuentran asintomáticos, 47 pacientes síntomas visuales y 39 pacientes fatiga. Del total de pacientes, los TME más utilizados fueron: 28 pacientes (11.86%) utilizan INF1b, seguido 27 pacientes (11.44%) con rituximab y 21 pacientes (21.89%) con fingolimod.

### **Conclusiones**

Retraso diagnóstico significativo ocurre entre el inicio de síntomas y el diagnóstico de esclerosis múltiple, lo cual refleja la necesidad de mejorar los estándares diagnósticos y crear conciencia sobre esta entidad.

## 2. MARCO TEÓRICO

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica, desmielinizante e inmunomediada inflamatoria del sistema nervioso central. Es la enfermedad neurológica que origina mayor discapacidad en el adulto joven. Afecta 2.8 veces más a mujeres que a hombres y se desarrolla entre las edades de 15-45 años, dependiendo el fenotipo de EM (1). Es más común en residentes de las regiones más al norte de los continentes, sin embargo, es importante destacar que de darse en hispanos y afroamericanos, estudios indican que experimentan mayor agresividad y progresión de la enfermedad (2).

### Patogénesis

No se conoce la causa exacta de la patogénesis de EM. Se propone que es el resultado de la interacción entre el sistema inmune adquirido (linfocitos T CD4+ ayudadores y linfocitos T CD8+ citotóxico), neuronas y neuroglia (astrocitos, oligodendrocitos y microglia) (3).

Desde el punto de vista neuropatológico, la EM produce inflamación y neurodegeneración. El fenómeno inflamatorio es el responsable de las recaídas clínicas y predomina en las fases iniciales en los primeros años de la enfermedad, seguido por un proceso de degeneración axonal que trae como consecuencia la discapacidad irreversible tanto física como cognitivamente (4). Por este motivo es evidente que el tratamiento temprano de la EM es crucial y que la demora en la identificación de factores que retrasan el diagnóstico de EM impacta en el paciente (5).

### Criterios diagnósticos

El diagnóstico es basado en los criterios imagenológicos de Mc Donald 2017, consensuados internacionalmente y que requieren evidencia de diseminación de lesiones en tiempo y espacio (3,6).

La diseminación por resonancia magnética (RM) en espacio es demostrado por 1 o más lesiones hiperintensas en T2 en 2 o más de las siguientes áreas del sistema nervioso central: periventricular, yuxtacortical o cortical, infratentorial y médula espinal.

La diseminación por RM en tiempo demostrado por:

- Una nueva(s) lesión(es) en T2 y/o realce con gadolinio en la RM de seguimiento, con una basal previa de referencia.
- Presencia de lesiones simultáneas con y sin realce de gadolinio en cualquier momento.

El diagnóstico es definitivo de EM si se cumplen los criterios y si no hay mejor explicación para la presentación clínica (7).

	<b>Número de lesiones con evidencia objetiva clínica</b>	<b>Información o estudios adicionales que se necesita para diagnóstico de EM</b>

<b>2 o más ataques clínicos</b>	2 o más	Ninguno
<b>2 o más ataques clínicos</b>	1	Ninguno
<b>2 o más ataques clínicos</b>	1	Diseminación en espacio demostrado por un ataque clínico adicional en un sitio diferente del SNC o por RM
<b>1 ataque clínico</b>	2 o más	Diseminación en tiempo demostrado por un ataque clínico adicional en un sitio diferente del SNC o por RM o con bandas oligoclonales (BOC) en líquido cefalorraquídeo (LCR)
<b>1 ataque clínico</b>	1	Diseminación en espacio demostrado por un ataque clínico adicional en un sitio diferente del SNC o por RM o con BOC en LCR

Tabla 1: Criterios Mc Donald 2017 para el diagnóstico de EM

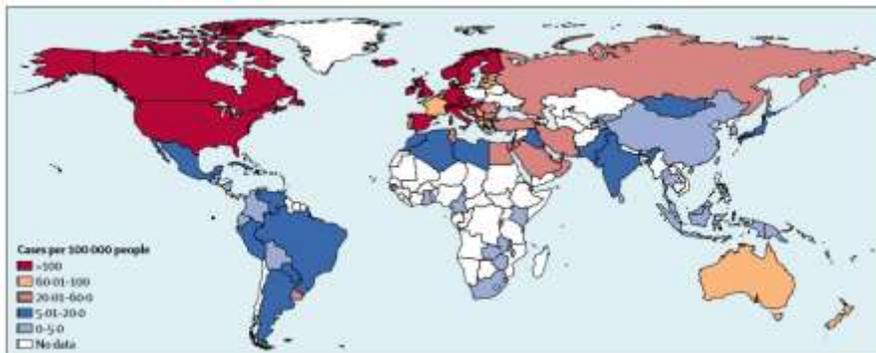


Figura 1. Prevalencia global de esclerosis múltiple.

Fuente: reproducido del Atlas de EM 2013, Federación internacional de EM.

### Epidemiología

Cuenta con una prevalencia global de 50-300 por cada 100,000 habitantes, con aproximadamente 2-3 millones de personas con diagnóstico de EM globalmente (3). Esta prevalencia tiene importantes variaciones en latitudes norte y sur, con valores elevados en América del Norte y norte de Europa (309.2 y 108 por

100,000 habitantes respectivamente) y baja en África sub-sahariana y este de Asia (2.1 y 2.2 por 100 000 habitantes respectivamente). A su vez, la prevalencia varía considerablemente, dentro de cada región geográfica. Por ejemplo, la más alta prevalencia en Europa es 189 por 100 000 habitantes en Suecia y la más baja descrita es de 22 por 100,000 en Albania. En América Latina la prevalencia es de 1-22 por cada 100,000 habitantes (8).

Regionalmente se estima que Estados Unidos de América tiene una prevalencia en 2010 y 2017 de 309.2 pacientes por cada 100,000 habitantes, que representa un total de 727,344 casos; con costos por paciente durante toda su vida de aproximadamente 4 millones de dólares, dentro de los que destaca un promedio de 70 mil dólares anuales por paciente, para la mayoría de las terapias modificadoras de la enfermedad disponibles (9). En México en los años 70 se calculaba una prevalencia de 1.6 casos por cada 100,000, para el año 2017 se calculaba una prevalencia de 15 a 18 casos por cada 100,000 habitantes, con aproximadamente 20 mil casos de EM en todo el país.

### **Comorbilidades y retraso diagnóstico**

Las comorbilidades son comunes en la población en general, están presentes a medida que se avanza en edad y ejercen influencia en un gran rango de resultados de salud, incluidos retrasos diagnósticos y por lo tanto severidad de una enfermedad.

Son pocos los estudios sobre cómo las comorbilidades preexistentes en los pacientes con EM retrasan el diagnóstico y los existentes se originan en América del Norte y Europa.

Existe evidencia actual y está identificado que un diagnóstico oportuno e inicio temprano de tratamiento modificador de la enfermedad (TME), son los factores que más van a influenciar para control de la EM y por lo tanto una mayor probabilidad de un curso leve de la enfermedad (10). Inclusive la coexistencia de comorbilidades es un punto importante que impacta en el curso de la enfermedad y la consecuente progresión de remitente recurrente a secundaria progresiva y que esto impacte en peor pronóstico.

Potencialmente, individuos con enfermedades crónicas preexistentes son diagnosticados temprano, porque tienen contacto médico más frecuentes.

Paradójicamente, una patología ya conocida puede enmascarar síntomas de una nueva enfermedad, afectando negativamente debido a que puede prevenir la consideración de etiologías diferentes a las que ya tiene el paciente diagnosticadas.

Una revisión sistemática encontró que las comorbilidades más comunes en los pacientes con EM son depresión (23.7%), ansiedad (21.9%), hipertensión (18.6%), dislipidemia (10.9%) y enfermedad pulmonar crónica (10.0%) (11). Sin embargo, la literatura de la cual estos datos se basan es de Estados Unidos y Europa, por lo que probablemente no puedan ser generalizados a toda la población global con EM.

En el año 2006, 8,983 participantes en el Comité de Investigación Norteamericano en el Registro de Esclerosis Múltiple, valoró la asociación entre comorbilidades preexistentes y retraso diagnóstico de EM. Los pacientes auto-reportaron sus comorbilidades orgánicas y psiquiátricas e incluyeron retraso diagnóstico. Se

valoró presencia de comorbilidades vasculares, autoinmunes, musculoesqueléticas, gastrointestinales, visuales y mentales. Todas se asociaron con retraso diagnóstico entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de EM, demostrado por un hazard ratio menor de 1. El retraso en el momento del diagnóstico fue de un promedio de 7.03 años después del primer síntoma (12). El retraso del diagnóstico reduce las posibilidades terapéuticas y la oportunidad de intervención temprana, que puede resultar en una secuela irreversible. Además, los costos de EM a nivel global aumentan al tener mayor severidad de la enfermedad, por lo que podemos mitigar este aspecto económico, al monitorizar el tiempo de diagnóstico y entender las causas de retraso en el diagnóstico de EM. El diagnóstico retrasado es un problema común en múltiples países y se ha reportado inicio de síntomas hasta el diagnóstico definitivo varía entre 21.5 semanas hasta 7 años (13).

En la última década, el TME temprano durante la fase inflamatoria, se ha considerado la mejor estrategia para tratamiento de EM. Es durante ésta fase que todo el personal médico de salud está encaminado a hacer el mayor esfuerzo para reducir el tiempo de diagnóstico y que no haya confusores, entre éstos comorbilidades, que puedan retrasar el diagnóstico. Es importante tomar en cuenta a quienes hacían las primeras visitas médicas los pacientes con síntomas de disfunción neurológica aguda sugestivo de EM. Fernández et al en la región de Málaga, Valencia, Sevilla y Madrid, encontraron en 147 pacientes con diagnóstico definitivo de EM, el 34% acudió a urgencias, 28% a medicina general, 19% a consulta de neurología clínica, 15% a oftalmología, 3% a medicina interna y 1% a psiquiatría (4).

### **Tiempo para hacer diagnóstico de EM**

Es conocido que el TME en EM debe ser de inicio pronto en todos los pacientes. El consenso internacional en estándares de calidad enfocados a la salud cerebral en EM, indican que el tiempo importa para evitar daño cerebral irreversible y pérdida celular desde el inicio de la enfermedad, por lo que han propuesto una estrategia de manejo y seguimiento, para mejorar resultados en pacientes con EM. Para tener estos objetivos, dentro de sus recomendaciones el tiempo para hacer diagnóstico de EM idealmente debería ser no más de 4 semanas (14).

El avance en el manejo de la EM y el entendimiento de parte de los mecanismos de la enfermedad y su naturaleza dinámica, nos ha permitido tener múltiples tipos de TME. Esto resulta en pacientes con mayor expectativa de vida y al diagnóstico y tratamiento temprano (15).

Por este motivo, es importante entender qué factores están asociados al retraso diagnóstico de la enfermedad.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La EM es una enfermedad compleja con gran variedad de síntomas y manifestaciones clínicas. El presente trabajo presente responder y aportar información a la comunidad médica si las comorbilidades preexistentes en pacientes con EM retrasan el diagnóstico de EM.

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

Se desconoce la frecuencia de pacientes que tuvieron retraso en diagnóstico de EM por coincidencia de comorbilidades. Actualmente la coincidencia de comorbilidades son un área de reciente interés en EM, ya que existe evidencia que las mismas se asocian a retraso en el diagnóstico, progresión de la discapacidad, peor calidad de vida, retraso en inicio de tratamiento y progresión clínica y radiológica.

#### **5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia de pacientes con comorbilidades preexistentes que tuvieron retraso en el diagnóstico de EM de la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán?

#### **6. HIPÓTESIS**

- **Hipótesis Nula (H<sub>0</sub>):** la presencia de comorbilidad en los pacientes con EM no se asocia a retraso en el diagnóstico de EM.
- **Hipótesis Alterna (H<sub>1</sub>):** la presencia de comorbilidad en los pacientes con EM se asocia a retraso en el diagnóstico de EM.

#### **7. OBJETIVO**

##### **7.1. Objetivo principal**

- Conocer la frecuencia de retraso en Esclerosis Múltiple asociado a comorbilidades en pacientes de la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

##### **7.2. Objetivos secundarios**

- Comparar los días de retraso diagnóstico en el período comprendido previo y posterior a marzo de 2015.
- Conocer la edad de inicio de síntomas de EM.
- Conocer los síntomas de presentación inicial de EM.
- Conocer la fecha de diagnóstico definitivo EM.
- Identificar el número de brotes previo al diagnóstico de EM.
- Identificar el número de brotes posterior al diagnóstico de EM.
- Identificar la frecuencia de los diferentes subtipos de EM en los pacientes.
- Identificar la frecuencia de formas progresivas de EM.
- Conocer el EDSS final en pacientes con EM.
- Conocer el abordaje realizado en pacientes con EM.
- Conocer los síntomas actuales en pacientes con EM.

- Conocer los tipos de tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes con EM.

## **8. METODOLOGÍA: DISEÑO GENERAL**

Estudio transversal, descriptivo, temporalidad del estudio: retrospectivo de pacientes con EM mediante revisión electrónica de expedientes de la clínica de enfermedades desmielinizantes del Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**8.1. Manipulación por el investigador:** observacional.

**8.2. Grupo de comparación:** descriptivo (estudia una muestra poblacional).

**8.3. Seguimiento:** transversal (los datos se obtienen en una sola ocasión).

**8.4. Asignación de la maniobra:** no aleatorio. Estudio abierto (se incluirán todos los que cumplan con los criterios de inclusión y acepten participar).

**8.5. Conocimiento que tienen los investigadores de las variables del estudio:** abierto (todos los investigadores conocen las variables del experimento).

**8.6. Participación del investigador:** observacional (el investigador no modifica el fenómeno).

**8.7. Recolección de datos:** prolectivo (Fuente Primaria: recolección de datos de acuerdo al plan en preestablecido).

**8.8. Numero de mediciones:** transversal (la causa y el efecto están presentes en el mismo momento).

## **9. MATERIALES Y MÉTODOS**

**9.1. Universo de estudio:** la población del estudio estará formada por los pacientes con diagnóstico de EM de la clínica de enfermedades desmielinizantes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán que cumplan con criterios de inclusión.

**9.2. Tamaño de la muestra:** no se calculó tamaño de la muestra. Se tomarán el total de los pacientes con diagnóstico definitivo de EM de la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**9.3. Muestreo:** no probabilístico, consecutivo.

**9.4. Criterios de selección**

#### **9.4.1. Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico definitivo de EM de la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

#### **9.4.2. Criterios de exclusión**

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que no tengan diagnóstico certero de EM.

#### **9.4.3. Criterios de eliminación**

- Pacientes que una vez iniciado el protocolo decidan retirar sus datos del estudio.

### **9.5. Descripción de variables**

#### **1. Edad (variable cuantitativa continua).**

- **Conceptual:** tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.
- **Operacional:** se tomará como los años cumplidos por el paciente consignado en el expediente.

#### **2. Sexo (variable cualitativa nominal).**

- **Conceptual:** condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.
- **Operacional:** se tomará la que se consigne en el expediente como femenino o masculino.

#### **3. Fecha de inicio de síntomas de EM (variable cuantitativa continua).**

- **Conceptual:** tiempo en que el paciente presentó el primer síntoma de EM.
- **Operacional:** se tomará el tiempo que se consigne en el expediente para el primer síntoma de EM.

#### **4. Síntomas sensitivos (variable cualitativa nominal).**

- **Conceptual:** se definirá como alteración de la percepción sensitiva, que incluye síntomas positivos y/o negativos en cara, tronco y/o extremidades.
- **Operacional:** se tomarán los síntomas sensitivos consignados en el expediente.

#### **5. Síntomas motores (variable cualitativa nominal).**

- **Conceptual:** se definirá como alteración en el sistema motor (síntomas de neurona motora superior), que incluye paresia y/o plejía, hiperreflexia en extremidades y cara y respuesta plantar extensora.
- **Operacional:** se tomarán los déficits motores consignados en el expediente.

#### **6. Alteración de nervios craneales (variable cualitativa nominal).**

- **Conceptual:** alteración de nervios craneales tanto periféricos como centrales, incluidos síndrome de tallo.
- **Operacional:** se tomarán los síntomas de alteración de nervios del cráneo consignados en el expediente.

#### **7. Ataxia (variable cualitativa nominal).**

- **Conceptual:** incoordinación para la realización de movimientos voluntarios oculares, troncales y apendiculares.
- **Operacional:** se tomará la consignación de ataxia consignada en el expediente.

#### **8. Cognitivo (variable cualitativa nominal).**

- **Conceptual:** alteración en las funciones mentales superiores, que incluye afectación en memoria, cálculo, abstracción, funciones ejecutivas.
- **Operacional:** se tomará la consignación de alteración cognitiva consignada en el expediente.

#### **9. Fecha de diagnóstico de EM (variable cuantitativa continua).**

- **Conceptual:** tiempo transcurrido desde que el paciente tuvo el primer síntoma de EM hasta que se hizo el diagnóstico definitivo de EM, idealmente en un lapso de 4 semanas.
- **Operacional:** se tomará el tiempo que se consigne en el expediente para fecha de diagnóstico de EM.

#### **10. Brotes (variable cualitativa nominal).**

- **Conceptual:** síntomas reportados y objetivamente encontrados, que reflejan evento de desmielinización inflamatoria en el sistema nervioso central, de manera focal o multifocal, con duración de mínimo 24 horas, con o sin recuperación, en ausencia de fiebre o infección.
- **Operacional:** se tomarán los brotes consignados en el expediente.

#### **11. Esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) (variable cualitativa nominal).**

- **Conceptual:** se define por recaídas (recurrencia) claramente definidas de síntomas neurológicos nuevos o empeoramiento de síntomas neurológicos ya conocidos, en donde estas recaídas, también llamados exacerbaciones o brotes, son seguidos por períodos de recuperación parcial o completa (remisión). Durante las remisiones, todos los síntomas pueden desaparecer o algunos síntomas pueden continuar y volverse permanentes, sin embargo, no hay una progresión aparente de la enfermedad durante los períodos de remisión.
- **Operacional:** se tomará el diagnóstico de EMRR consignado en el expediente.

#### **12. Esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) (variable cualitativa nominal).**

- **Conceptual:** se diagnostica retrospectivamente por una historia de empeoramiento gradual del curso inicial de una EMRR, por aumento de 1 punto en el EDSS (de base) si EDSS era de 3-0 a 5-0, aumento de 0.5 punto si el EDSS (de base) es de 5.5 a 6.5. independiente de recaídas, con progresión durante un tiempo de al menos 12 meses.
- **Operacional:** se tomará el diagnóstico de EMSP consignado en el expediente.

### 13. Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) (variable cualitativa nominal).

- **Conceptual:** se define por empeoramiento estable de las funciones neurológicas, sin que se distinga recaídas (ataques o exacerbaciones) y remisión.
- **Operacional:** se tomará el diagnóstico de EMRR consignado en el expediente.

### 14. EDSS final (variable cualitativa ordinal).

- **Conceptual:** instrumento que se utilizan para evaluar la progresión de la EM, donde se asignan puntuaciones de 0 a 10, con incrementos de 0.5 unidades en ocho sistemas funcionales que incluyen: piramidal – debilidad o dificultad para mover las extremidades, cerebelar, médula oblongada, sensorial, función intestinal y vesical, función visual y funciones mentales superiores.
- **Operacional:** se tomará el EDSS consignado en el expediente.

### 15. Comorbilidad cardiovascular (variable cualitativa nominal).

- **Conceptual:** trastornos cardíacos y de vasos sanguíneos, dentro de los que destacan hipertensión arterial, infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardíaca y taquicardia supraventricular.
- **Operacional:** se tomará el diagnóstico de comorbilidad cardiovascular consignado en el expediente.

### 16. Comorbilidad metabólicos (variable cualitativa nominal).

- **Conceptual:** trastornos en la alteración del proceso mediante el cual, el organismo obtiene o produce energía por medio de los alimentos que ingiere, dentro de los que se incluye obesidad, anorexia, osteoporosis y dislipidemia.
- **Operacional:** se tomará el diagnóstico de comorbilidad metabólica consignado en el expediente.

### 17. Comorbilidad endocrinológica (variable cualitativa nominal).

- **Conceptual:** trastornos orgánicos de las glándulas endocrinas, que incluyen diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y gestacional, distiroidismo y nódulo tiroideo.
- **Operacional:** se tomará el diagnóstico de comorbilidad endocrinológica consignado en el expediente.

**18. Comorbilidad psiquiátrica (variable cualitativa nominal).**

- **Conceptual:** síntomas que integran diagnóstico de enfermedades mentales de carácter orgánico y no orgánico, dentro de las que se destacan depresión mayor, ansiedad generalizada, trastorno somatomorfo y consumo de alcohol y drogas ilícitas.
- **Operacional:** se tomará el diagnóstico de comorbilidad psiquiátrico consignado en el expediente

**19. Comorbilidad visual (variable cualitativa nominal).**

- **Conceptual:** trastorno de la vía visual que se caracteriza por neuritis óptica, amaurosis monocular o binocular.
- **Operacional:** se tomará el diagnóstico de trastorno visual consignado en el expediente.

**20. Comorbilidad autoinmune/reumatológica (variable cualitativa nominal).**

- **Conceptual:** definido por enfermedades musculoesqueléticas y autoinmunes sistémicas o localizadas que incluyen colitis ulcerativa, lupus eritematoso sistémico (LEG), enfermedad celiaca, cirrosis biliar, anemia perniciosa y fibromialgia.
- **Operacional:** se tomará el diagnóstico de comorbilidad autoinmune/reumatológica consignada en el expediente.

**21. Comorbilidad epilepsia (variable cualitativa nominal).**

- **Conceptual:** enfermedad del sistema nervioso, debida a la aparición de actividad eléctrica neuronal excesiva en la corteza cerebral.
- **Operacional:** se tomará el diagnóstico de comorbilidad epilepsia consignada en el expediente.

**22. Comorbilidad neoplasia (variable cualitativa nominal).**

- **Conceptual:** definida por masa anormal de tejidos, cuyo crecimiento excede y no está coordinado a los tejidos normales y persiste de la misma manera en exceso, tras cesar el estímulo que suscitó el cambio.
- **Operacional:** se tomará el diagnóstico de comorbilidad neoplasia consignada en el expediente.

**23. Comorbilidad infección (variable cualitativa nominal).**

- **Conceptual:** definido por invasión y multiplicación de microorganismos en un órgano o sistémico en un cuerpo vivo, que puede ser causada por bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos.
- **Operacional:** se tomará el diagnóstico de comorbilidad infección consignada en el expediente.

**24. Estudios de laboratorio (variable cualitativa nominal).**

- **Conceptual:** estudios paraclínicos solicitados para abordaje diagnóstico que incluyen estudios de laboratorio general, infeccioso, autoinmune y punción lumbar con BOC en LCR.
- **Operacional:** se tomarán los estudios de abordaje consignados en el expediente.

## 25. Síntomas actuales (variable cualitativa nominal).

- **Conceptual:** síntomas que de manera subjetiva y correlacionados objetivamente en el examen físico, se encuentre en el paciente con diagnóstico de EM. Se incluyen fatiga, síntomas sensitivos, síntomas motores, visual, alteración de NC, cerebelo, cognitivo, esfínteres, trastornos del sueño y asintomático.
- **Operacional:** se tomarán los síntomas actuales consignados en el expediente

## 26. Tipo de TME recibido (variable cualitativa nominal).

- **Conceptual:** tratamiento que tiene como objetivo prevenir o reducir el número de brotes en la EM, así como progresión de discapacidad. Incluyen inyectables, orales y anticuerpos monoclonales.
- **Operacional:** se tomará el tipo de TME consignado en el expediente.

## 9.6. Descripción de procedimientos

Se procederá a solicitar en Registros Médicos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de EM y se seleccionará aquellos que cumplan con los criterios de inclusión.

Se recolectarán los datos de cada expediente a través del formulario de captura (Ver Anexo). Los formularios serán enumerados de forma secuencial para control del investigador y no tendrá ninguna relación con datos que identifiquen al paciente. A cada paciente se le asignará una clave y los datos obtenidos del expediente clínico serán vaciados en una base de datos de Excel, solo identificándose la clave para salvaguardar la confidencialidad del paciente.

Los datos obtenidos serán analizados en el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) y se obtendrán medidas de frecuencia y distribución.

Se realizarán medidas estadísticas de asociación mediante prueba exacta de Chi cuadrado y V de Cramér comparando las dos variables principales de pacientes con diagnóstico de EM con y sin comorbilidades y su asociación con retraso diagnóstico.

Los resultados serán presentados de manera numérica, en tablas y/o gráficas.

## 9.7 Recursos humanos

**Investigador:** Dra. Irene Treviño Frenk. Investigador Responsable. Tarea(s): Tutorar el análisis científico de los datos recolectados.

**Investigador:** Dra. Dioselina Panamá Tristán Samaniego. Investigador Principal.

**Tarea(s):** Realizar el procedimiento de consentimiento informado, encuestas y asesorar a los pacientes si presentan dudas, llenar la base de datos, realizar el análisis estadístico, escribir los resultados y las conclusiones del estudio.

### **9.8. Recursos financieros**

Los investigadores serán los responsables de cubrir todos los gastos inherentes a este estudio, los cuales incluyen copias para los formatos, computadoras, paquetes estadísticos y material de oficina.

## **10. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.”

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, investigación con riesgo mínimo, se anexa hoja de consentimiento informado.

## **11. GLOSARIO**

EM: Esclerosis Múltiple.

LA: Latinoamérica.

ORL: otorrinolaringología.

NC: nervios craneales.

EMRR: esclerosis múltiple remitente recurrente.

EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva.

EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva.

EDSS: Expanded disability status scale.

TME: tratamiento modificador de la enfermedad.

BOC: bandas oligoclonales.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

RM: resonancia magnética.

NO: neuritis óptica.

LEG: lupus eritematoso sistémico.

DM1: diabetes mellitus tipo 1.

DM2: diabetes mellitus tipo 2.

HAS: hipertensión arterial sistémica.

TSV: taquicardia supraventricular.

DE: desviación estándar.

NMO: neuromielitis óptica.

## **12. RESULTADOS**

El número total de pacientes de la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán fueron 327 pacientes, de los cuales 236 cumplieron con los criterios de inclusión para ingreso a protocolo de estudio. 55 pacientes (23.31%) tenían comorbilidades y 181 pacientes (76.69%) no tenían comorbilidades previas al diagnóstico de EM.

Las comorbilidades encontradas más comunes en orden de frecuencia observada fueron: endocrinológica 7.94%, autoinmune/reumatológica 5.95%, psiquiátricas 3.81%, neoplasias 3.38%, metabólicas 2.97%, infecciones 2.54%, cardiovascular 2.54%, epilepsia 1.27%, cerebrovascular 1.26%, oculares 0.85%. En la tabla #2 se muestran las comorbilidades de manera detallada.

Tabla #2 Comorbilidades previo al diagnóstico de con EM.

	<b>Comorbilidad</b>	<b>Frecuencia observada</b>	<b>Porcent aje</b>
Endocrinológico (19) 7.94%	Hipotiroidismo	11	4.66%
	DM2	4	1.69%
	DM1	1	0.42%
	Cushing exógeno	1	0.42%
	Nódulo tiroideo	1	0.42%
	Hipertiroidismo tx yodo radioactivo actual hipotiroidea en tx con levotiroxina	1	0.42%
Autoinmune (14) 5.95%	CUCI	2	0.85%
	LEG	8	3.39%
	Enfermedad celiaca	1	0.42%
	Cirrosis biliar	1	0.42%
	Anemia perniciosa	1	0.42%
	Fibromialgia	1	0.42%
Psiquiátrico (9) 3.81%	Depresión	4	1.69%
	Trastorno de ansiedad	2	0.85%
	Trastorno bipolar	1	0.42%
	Consumo de alcohol y cocaína	1	0.42%
	Trastorno esquizoide de la personalidad	1	0.42%

Neoplasia (8) 3.38%	Meningioma ángulo ponto-cerebeloso	1	0.42%
	Enfermedad de Cushing	1	0.42%
	Hepatocarcinoma	1	0.42%
	Carcinoma adenoideo quístico maxilar izquierdo	1	0.42%
	Carcinoma renal de células claras	1	0.42%
	Melanoma	1	0.42%
	Cáncer papilar de tiroides	1	0.42%
	Cáncer epidermoide peneano in situ	1	0.42%
Metabólico (7) 2.97%	Osteoporosis	2	0.85%
	Dislipidemia	2	0.85%
	Obesidad	2	0.85%
	Anorexia	1	0.42%
Cardiovascular (6) 2.54%	HAS	4	1.69%
	TSV paroxística	1	0.42%
	Insuficiencia cardíaca	1	0.42%
Infección (6) 2.54%	Tuberculosis latente	3	1.27%
	Infección por virus de hepatitis C	1	0.42%
	Osteomelitis	1	0.42%
	Secuela de polio	1	0.42%
Epilepsia (3) 1.26%	Epilepsia	3	1.26%
Cerebrovascular (3) 1.26%	Malformación arteriovenosa	1	0.42%
	Enfermedad de pequeño vaso	1	0.42%
	Cerebrovascular oclusión carotídea derecha	1	0.42%

Visual (2) 0.85%	Uveitis	2	0.85%
Otros (12) 5.08%	Síndrome de ovario poliquístico	2	0.84%
	Radiculopatía	1	0.42%
	Neuralgia del trigémino	1	0.42%
	Parkinsonismo	1	0.42%
	Anemia ferropénica	2	0.42%
	SAOS	1	0.42%
	EPOC	1	0.42%
	Colelitiasis	1	0.42%
	ERGE	1	0.42%
	Esteatosis hepática	1	0.42%

Tomamos como retraso diagnóstico aquel paciente que tuviera demora de 31 días o más para hacer diagnóstico definitivo de EM luego del inicio del primer síntoma. Identificamos 60 pacientes (25.42%) del total analizado no tuvieron retraso diagnóstico y 176 pacientes (74.58%) si tuvieron retraso diagnóstico.

Realizamos una tabla de contingencia para comprar las variables retraso en diagnóstico en EM y presencia de comorbilidades y aplicamos una prueba de chi cuadrada. Con un nivel de significancia  $\alpha=0.05$  (95% de confianza) no existe relación entre el retraso en el diagnóstico de EM y la presencia de comorbilidades. No se rechaza la hipótesis nula. Con un nivel de significancia  $\alpha=0.10$  (90% de confianza) existe una asociación débil entre estas dos variables, sin embargo, estos datos no son significativos, para dar resultados estadísticamente robustos.

Calculamos la V de Cramér, para medida simétrica de intensidad de la relación entre las variables fue de 0.1147 (11%), para una relación fuerte el resultado equivaldría a más de 60%, por lo que encontramos que hay relación débil entre el retraso diagnóstico de EM y presencia de comorbilidades.

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	3.1047	0.0781
Cramér's V		0.1147	11.47%

Realizamos pruebas modificadas de chi cuadrado. Sin encontrarse que sean estadísticamente significativa.

Statistic	DF	Value	Prob
Likelihood Ratio Chi-Square	1	3.3245	0.0683
Continuity Adj. Chi-Square	1	2.5129	0.1129
Mantel-Haenszel Chi-Square	1	3.0916	0.0787

El odds ratio (OR) fue de 2.0051 (IC 0.9152 - 4.3932), por lo que, con existencia de comorbilidades, la posibilidad de retraso en el diagnóstico de EM aumenta en 2, sin embargo, vemos q el intervalo de confianza incluye al 1 y el mismo es ambiguo.

Por consiguiente, de lo obtenido del cálculo estadístico, vemos que efectivamente existe retraso diagnóstico, pero no asociado a que el paciente tenga comorbilidades previas al diagnóstico de EM. Se comportan como variables independientes.

La media de días de retraso global en el total de pacientes fue de 887.67 días (DE 1431.09). El rango de diagnóstico entre cero y 10585 días, con una moda de 365.

Realizamos subanálisis del total de la población en 2 períodos. El primer período previo a Marzo de 2015 y el segundo período entre Marzo 2015 a Marzo 2020 luego de la apertura de la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. El total de pacientes previo a Marzo del 2015 correspondió a 167, de los cuales 42 pacientes (25.15%) no tuvieron retraso diagnóstico y 125 pacientes (74.85%) tuvieron retraso diagnóstico. La media de días fueron de 1029.70 días (DE 1712.10).

El total de pacientes que correspondió al período entre marzo 2015 a marzo 2020 fue de 69, de los cuales 18 pacientes (26.09%) no tuvieron retraso diagnóstico y

51 pacientes (73.91%) tuvieron retraso diagnóstico. La media de días fueron de 652.60 días (DE 766.20).

<b>Retraso</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>
<b>Previo Marzo 2015</b>	<b>167</b>	<b>1029.7</b>	<b>1712.1</b>
<b>Marzo 2015 a Marzo 2020</b>	<b>69</b>	<b>652.6</b>	<b>766.2</b>

Analizamos los datos utilizando t de student de los datos obtenidos (asumiendo igualdad de varianzas por prueba de Lavene), para un mejor panorama estadístico y comparamos ambos períodos. Con un nivel de significancia  $\alpha=0.05$  (95% de confianza) al comparar los días de retraso diagnóstico entre los períodos previo y posterior a marzo de 2015, observamos que hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, con una p de 0.002.

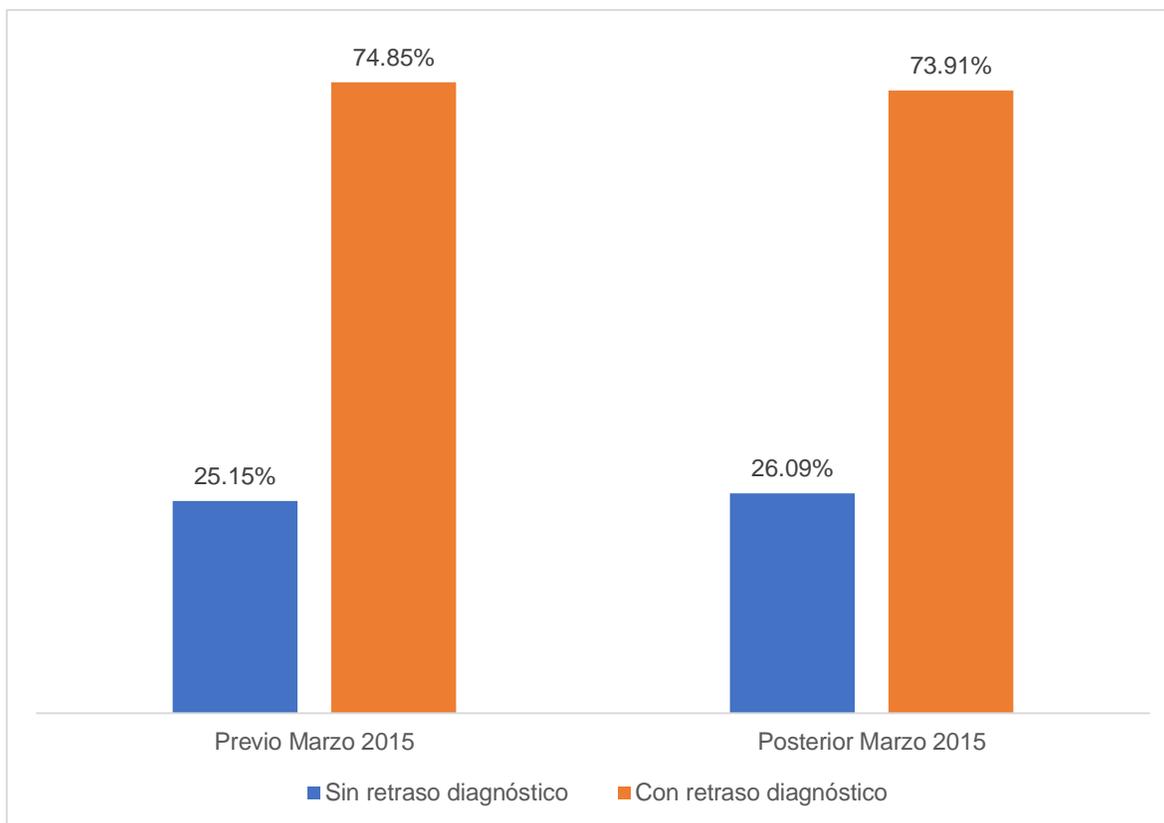
<b>Statistic</b>	<b>t</b>	<b>Prob</b>	<b>Diferencia de medias</b>
<b>Se asumen igualdad de varianzas por prueba de Lavene</b>	<b>1.757</b>	<b>0.002</b>	<b>377.1</b>

Comparamos las variables existencia o no de retraso diagnóstico y presencia o ausencia de comorbilidades entre ambos brazos previo y posterior a Marzo de 2015. Con un nivel de significancia  $\alpha=0.05$  (95% de confianza) no existe diferencia al comparar el retraso en el diagnóstico de EM y presencal de comorbilidad entre los períodos previo y posterior a Marzo de 2015.

<b>Statistic</b>	<b>DF</b>	<b>Value</b>	<b>Prob</b>
<b>Prueba exacta de Fisher</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>0.454</b>

\*2 casillas han tenido un recuento menos que 5. se calcula Fisher.

En la gráfica #2 presentamos la comparación del período previo y posterior a marzo de 2015.



Gráfica #2. Comparación de retraso diagnóstico en el período previo y posterior a marzo de 2015

En el análisis descriptivo de las características demográficas, la edad de inicio de síntomas de EM tuvo una media de 30 años (DE 10). Actualmente los pacientes tienen una media de edad de 44 años (DE 13). Prevalece el género femenino con 160 pacientes (67.80%) y 76 pacientes (32.20%) fueron masculinos, para una razón de mujeres/hombres de 2:1. Relacionamos las variables retraso diagnóstico y género, se aplicó una prueba de chi cuadrada, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas con una p de 0.288. Los tres síntomas más comunes de presentación inicial de EM encontrados en nuestra cohorte fueron neuritis óptica 27.12%, síntomas sensitivos 26.27% y motor 19.07%. Síntomas de tallo, medular, cerebelo, habla/lenguaje, nervios craneales, vértigo, esfínteres y la categoría de otros están en rango de 0.42 a 9.34%. El síntoma de presentación inicial que no se encontró en la población estudiada fue cognitivo (0%). En la tabla #3 se describen los síntomas de presentación, la frecuencia observada y el porcentaje de cada variable.

Síntomas de presentación	Frecuencia observada	Porcentaje
Visual (NO)	64	27.12%
Sensitivo	62	26.27%
Motor	45	19.07%
Tallo	22	9.34%
Medular	20	8.47%
Cerebelo	9	3.81%
Habla/lenguaje	2 disartria 2 afasia 1 síndrome de habla extranjera	2.12%
NC	1 parálisis oculomotor 1 neuralgia del trigémino 1 parálisis facial central	1.27%
Vértigo	2	0.85%
Esfínteres	1	0.42%
Cognitivo	0	0.00%
Otros	1 paciente cefalea. 1 paciente con temblor de Holmes. 1 paciente síndrome de disartria-ataxia transitoria	0.42% 0.42% 0.42%
Total	236	100%

Tabla #3. Síntomas de presentación inicial de EM

Describimos los números de brotes previos y posterior al diagnóstico de EM, donde observamos que hay una disminución de la frecuencia de recaídas en el seguimiento de los pacientes. Previo al diagnóstico de EM, 154 pacientes (65%) tuvieron 1 brote, 75 pacientes (32%) tuvieron 2 brotes y 7 pacientes (3%) tuvieron 3 brotes. Posterior al diagnóstico de EM y con el seguimiento, observamos que 175 pacientes (74%) se mantuvieron sin brotes, 47 pacientes (20%) tuvieron 1 brote y 14 pacientes (6%) tuvieron 2 brotes.



Gráfica #3. Comparación de frecuencia de brotes previo y posterior al diagnóstico de EM

En nuestra población analizada, observamos que 166 pacientes (70%) tienen el subtipo EMRR, 57 pacientes (24%) tienen EMSP y 11 pacientes (5%) tienen EMPP. Dos pacientes (1%) cuentan con diagnóstico de esclerosis concéntrica de Baló, que no es una forma de EM, pero se tomó como variante atípica desmielinizante. Realizamos un subanálisis descriptivo las formas progresivas; la EMSP y la EMPP representaron el 84% y 15% respectivamente.

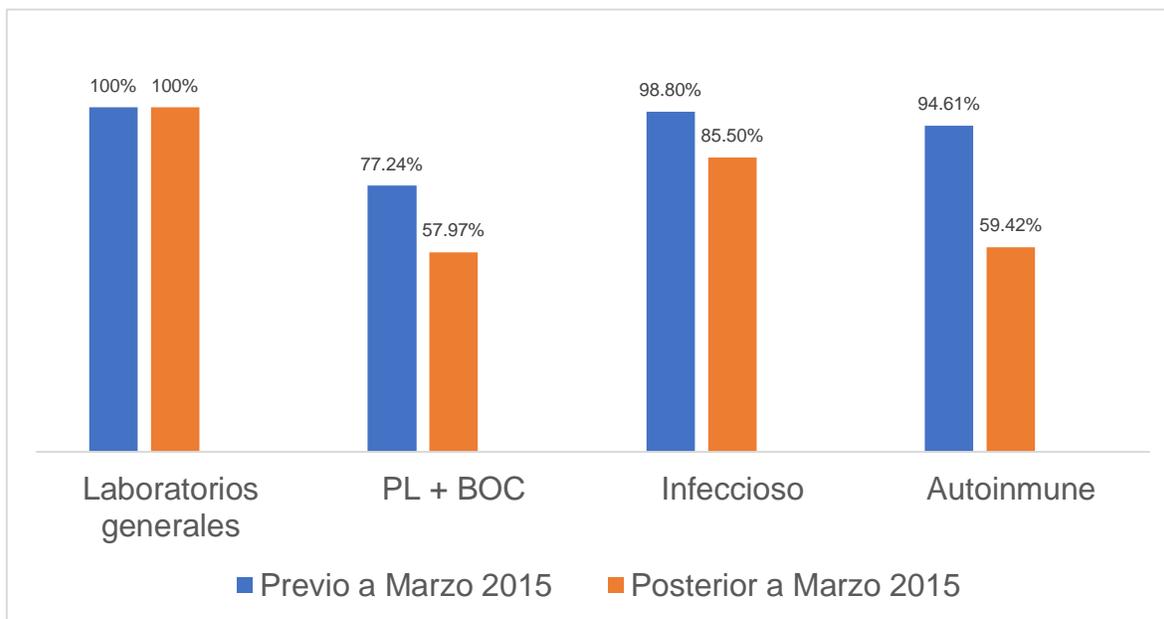
Del total de 236 pacientes, 163 pacientes (69%) tenían medición del EDSS consignado en el expediente y 73 pacientes (31%) no lo tenían cuantificado. El promedio de EDSS fue 3.50 (DE 2.56), rangos entre 0 - 9.5 y moda de 1.

Al 100% de los pacientes se le realizaron estudios de laboratorios generales, 169 pacientes (71.69%) se realizó punción lumbar y solicitaron BOC, 224 pacientes (94.91%) estudios de enfermedades infecciosas y 199 pacientes (84.2%) estudios para enfermedades autoinmunes. En la tabla #4 describimos el porcentaje de pacientes con abordaje realizado para diagnóstico de EM.

Abordaje realizado	Frecuencia observada	Porcentaje
Laboratorios generales	236	100%
Punción lumbar + BOC	169	71.61%
Infeccioso	224	94.91%
Autoinmune	199	84.32%

Tabla #4. Porcentaje de pacientes con abordaje realizado para diagnóstico de EM

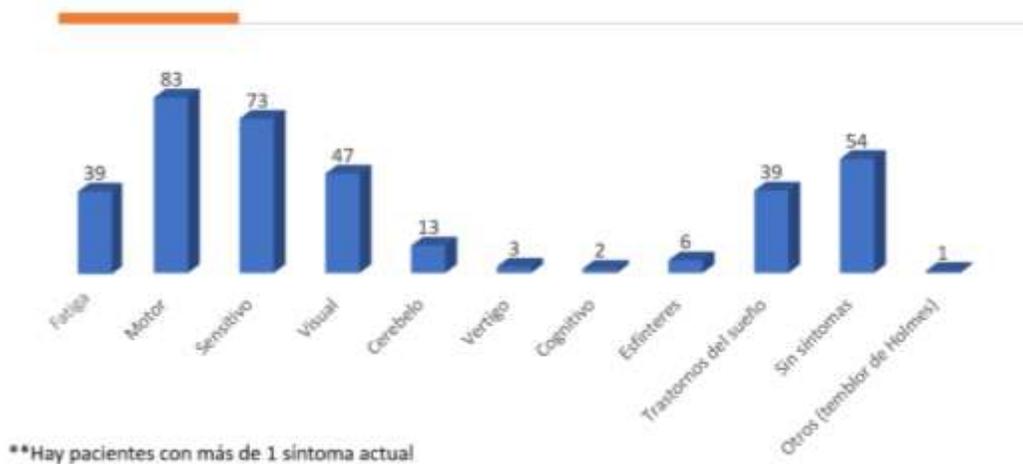
En el subanálisis de estudios solicitados previo y posterior a Marzo de 2015, se comparan en la siguiente gráfica #4. Se observa que ha habido una disminución de los estudios solicitados para diagnóstico efectivo de EM.



Gráfica #4. Comparación del abordaje realizado para diagnóstico de EM en el período previo y posterior a Marzo 2015.

Los síntomas actuales más comúnmente referidos, observamos que 83 pacientes aquejan síntomas motores, 73 pacientes síntomas sensitivos, 54 pacientes se encuentran asintomáticos, 47 pacientes síntomas visuales y 39 pacientes fatiga. En la gráfica #5 se presentan de manera descriptiva.

## Síntomas actuales en pacientes con EM



Gráfica #5. Síntomas actuales en pacientes con EM

En relación al tratamiento, globalmente observamos que los TME más utilizados fueron: 28 pacientes (11.86%) utilizan INF1b, seguido 27 pacientes (11.44%) con rituximab y 21 pacientes (21.89%) con fingolimod. Clasificamos los diferentes TME de acuerdo al tipo correspondiente. El medicamento inyectable más utilizado fue INF1b con 11.86%, rituximab fue el anticuerpo monoclonal más prescrito con 11.55%, de los medicamentos orales fingolimod es el más manejado con 8.89%, 11% de los pacientes no están utilizando actualmente TME, un 5.08% de los pacientes están pendiente de inicio de TME y un 31.82% se encuentra sin TME, dentro de las que destaca por motivos personales, económicos y un paciente con antecedente de carcinoma renal de células claras está en tratamiento con novilibumab. En la tabla #5 se describe detalladamente la frecuencia y porcentaje de los diferentes tipos de tratamiento modificador de la enfermedad en EM, así como su clasificación individual.

<b>Clasificación</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Frecuencia observada</b>	<b>Porcentaje</b>
Inyectable	INFB1a	14	5.93%
	INFB1b	28	11.86%
	Acetato de glatiramer	16	6.78%
Anticuerpos monoclonales	Rituximab	27	11.44%
	Ocrelizumab	8	3.39%
	Alemtuzumab	2	0.85%
	Natalizumab	2	0.85%
Orales	Fingolimod	21	8.89%
	Teriflunomida	1	0.42%
	Dimetilfumarato	3	1.27%
	Cladribina	1	0.42%
Otros	Ciclofosfamida	8	3.38%
	Mitoxantrona	1	0.42%
	Azatriopina	17	7.20%
	Pendiente inicio de tratamiento	12	5.08%
	Ningún tratamiento	75	31.82%

Tabla #5. TME utilizados por la población estudiada.

## 13. DISCUSIÓN

### Comorbilidades

Como antecedente, es importante destacar que debido a la heterogeneidad de los estudios poblacionales y los diferentes diseños aplicados, la prevalencia reportada de comorbilidades en EM varía ampliamente y sólo se cuentan con estudios de pequeña cantidad de una población específica. No hay datos en población Mexicana. En una revisión sistemática se encontró que las comorbilidades más comunes en los pacientes con EM fueron depresión (23.7%), ansiedad (21.9%), hipertensión (18.6%), dislipidemia (10.9%) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (10.0%) (11). Muy pocos estudios como el de Reider et al en 2015, han tenido acceso para valorar comorbilidades como enfermedades autoinmunes (5.82%), enfermedad cardiovascular (3.28%), epilepsia (3.09%) y cáncer (2.23%) en pacientes con EM (16).

Las comorbilidades encontradas más comunes en orden de frecuencia observada fueron: endocrinológica 7.94%, autoinmune/reumatológica 5.95%, psiquiátricas 3.81%, neoplasias 3.38%, metabólicas 2.97%, infecciones 2.54%, cardiovascular 2.54%, epilepsia 1.27%, cerebrovascular 1.26%, oculares 0.85%.

Cuando desglosamos cada una, vemos que, de las causas endocrinológicas, las dos más frecuentes fueron hipotiroidismo y DM2 con 4.66% y 1.69% respectivamente, que discrepan cuando comparamos con estudios de comorbilidades en pacientes con EM, quienes encontraron que las patologías endocrinológicas más comunes eran DM2 (8.57%) y distiroidismo (0.48%) (16). LEG correspondió a la causa autoinmune/reumatológica más frecuente en nuestra población con un 3.39%, que es más alto de la frecuencia observada cuando comparamos con lo descrito en la literatura con 2.90% (16); probablemente en relación a que somos un centro de referencia nacional de enfermedades autoinmunes.

De las causas psiquiátricas, la más común fue depresión con 1.69%, que se encuentra por debajo de lo descrito por Marie, que fue de 23.7% (11), sin embargo, se recalca que es la enfermedad psiquiátrica más común observada y

también hay que destacar que en muchas ocasiones puede estar infradiagnosticada.

Un análisis interesante dentro de las variables, fueron las neoplasias. La más descrita en metaanálisis de Reider et al fue el cáncer de mama con 2.01%.

Nosotros no encontramos ningún paciente con este diagnóstico. La casuística encontrada fueron 8 pacientes, los cuales representaron 8 tipos diferentes de cáncer, con una frecuencia observada de 1, para un porcentaje de 0.42% y que se describen a continuación: meningioma ángulo ponto-cerebeloso, enfermedad de Cushing, hepatocarcinoma, carcinoma adenoideo quístico maxilar izquierdo, carcinoma renal de células claras, melanoma, cáncer papilar de tiroides, cáncer epidermoide peneano in situ. Para cáncer de tiroides y de piel, tuvimos una frecuencia similar a la descrita que es de 0.48% para cada uno. (16).

En cuanto a la comorbilidad cardiovascular, la más común en el análisis fue hipertensión con un 1.69% de los casos, que al compararlo con revisiones similares, la misma reporta una frecuencia 18.6% (11) y que sería bajo en porcentaje, sin embargo, coincidimos en que ambos son las más comunes en ambos estudios. Destacamos 2 comorbilidades, las cuales fueron epilepsia y uveítis, con un 1.27% y 0.85% respectivamente. Cuando comparamos con metaanálisis existentes (16), nos encontramos por debajo de los encontrados, que fue de 3.09%. Otros estudios encontraron una mayor prevalencia de uveítis previo al diagnóstico de EM con un 1.3% de los casos (11); este hallazgo lo correlacionaban con pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria sobrepuesta, sin embargo, no encontramos este diagnóstico en nuestra población estudiada.

Ante lo anteriormente expuesto, es importante destacar que la literatura referida de la cual se basan los datos es de Estados Unidos y Europa, por lo que no pueden ser utilizados a la población global con EM.

### **Retraso diagnóstico**

Basado en lo obtenido del cálculo estadístico, observamos que no existe asociación entre el retraso diagnóstico de EM y la presencia de comorbilidades previas; ambas se comportan como variables independientes en nuestro análisis

con una  $p$  0.0781. Probablemente si aumentamos la muestra poblacional, pudiéramos encontrar un resultado diferente. En nuestro análisis, la medida de tendencia central global, tiene una media de retraso diagnóstico de 887.67 días (DE 1431.09). Existen estudios, dependiendo de la región, que muestran el retraso diagnóstico de EM asociado a comorbilidades. Regionalmente en Estados Unidos, el retraso en el diagnóstico tiene un promedio de 7.03 años después del primer síntoma, que equivalen a 2565.95 días (12). Si bien, tenemos menores días de retraso diagnóstico a nivel regional, aún nos encontramos por encima de los 30 días mínimos que se recomiendan entre inicio de síntomas sugestivos de EM y el diagnóstico definitivo (14).

Realizamos subanálisis de retraso de días diagnóstico en los períodos previo y posterior a marzo de 2015. La media de días de retraso diagnóstico para el período previo a marzo de 2015 fue de 1029.70 días (DE 1712.1), que al comparar con el período a partir de marzo del mismo año y que coincidió con la apertura de la clínica de enfermedades desmielinizantes, observamos que la media de días de retraso diagnóstico disminuyó a 652.6 días (DE 766.2), el cual representó un descenso del 36% de días de retraso diagnóstico. Cuando comparamos ambos grupos obtenidos utilizando  $t$  de student para un mejor panorama estadístico, con un nivel de significancia  $\alpha=0.05$  (95% de confianza) al comparar los días de retraso diagnóstico entre los períodos previo y posterior a marzo de 2015, observamos que hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, con una  $p$  de 0.002. Esto constituye lo que actualmente estamos observando a nivel global, que es ésta tendencia hacia el descenso de días de retraso diagnóstico asociado a optimización del proceso diagnóstico al existir clínica con neurólogo especialista en el área de enfermedades desmielinizantes y a un mejor reconocimiento de la enfermedad y algoritmos diagnósticos certeros. Estos estándares también han representado una oportunidad para empoderar la capacidad de tener e ir en busca de la meta ideal para atención de los pacientes (14). Cuando vemos ejemplos en otras áreas de neurología, como el establecimiento de Unidades de Ictus, observamos como ha cambiado dramáticamente el tratamiento de los eventos cerebrovasculares agudos, las

mismas han reducido la mortalidad, el número de días de hospitalización y desenlace funcional de los pacientes comparados con estrategias previas. En otra área similar encontramos las clínicas de Esclerosis Lateral Amiotrófica. Con los resultados obtenidos de nuestro estudio, se observa reducción en el número de días de retraso diagnóstico posterior al establecimiento de la clínica de EM a partir de marzo de 2015 y con esto, confirmamos lo que ya está establecido, que, para diagnóstico, tratamiento y seguimiento de EM, es necesario el conocimiento de neurólogos expertos en la rama, como estándar de oro en los pacientes. En una revisión por P.S. Soelberg et al, resalta las razones por las que se debe tener una unidad de EM y su promoción a nivel mundial, dentro de las que destacan el que la EM es una enfermedad compleja, al igual que la selección del tratamiento, seguimiento y complicaciones secundarias, la prontitud de un diagnóstico rápido y continuidad de la asistencia clínica de los pacientes (32).

Cabe destacar que, en la comparación entre retraso diagnóstico y presencia de comorbilidades en los períodos previo y posterior a marzo de 2015, la prueba exacta de Fisher tuvo un resultado con una  $p$  0.454, sin estadística significativa, que pudiera estar en relación a que tenemos pocos pacientes con comorbilidades cuando se dividen los pacientes en los 2 brazos mencionados. Sin embargo, también un punto a resaltar es que ya sea el total de nuestros pacientes o por grupos de períodos ya descritos, existen otras causas que se han descrito que pudieran explicar retraso destacan el tiempo de inicio de síntoma y la consulta inicial a neurología clínica o neurólogo especialista en EM, además de causas adicionales como lista de espera para consulta a neurología y más si se cuenta con una tasa de neurólogos per cápita baja, disponibilidad de resonancia magnética nuclear y punción lumbar y la falta de reconocimiento entre los médicos de primer contacto (17).

### **Edad y género**

En nuestro análisis, la edad de inicio de síntomas de EM fue 30 años (DE 10), sin embargo, cabe destacar que no siempre es fácil determinar a qué edad el paciente

tuvo el primer síntoma relacionado a EM. Algunos síntomas como parestesias son no específicos, son vagos, al igual que fácil de pasar por alto, sin embargo, se ha llegado a un consenso de pico de inicio entre 20 a 40 años y se sigue encontrando en revisiones recientes como las de Warren et al (1). En cuanto al género, prevalece el femenino a una razón de 2:1 en comparación con el masculino, este resultado es similar a lo establecido en revisiones, donde hay una prevalencia femenina en EM con una relación de 2.8 veces más a mujeres que a hombres (1).

### **Síntomas iniciales**

El síntoma de presentación inicial de EM más común en nuestra población fue NO en un 27.12%, que al comparar con los estudios clásicos por McAlpine (18) y con registros europeos de EM (19), la misma representó la segunda y cuarta manifestación inicial en un 29% en cada revisión respectivamente y es casi similar en porcentaje a lo encontrado en nuestro estudio. Los síntomas motores se describen como el síntoma inicial de presentación más común en los pacientes con EM con una prevalencia del 35% (18), sin embargo, en nuestros pacientes ésta variable representó la tercera causa con un 19.07%, para un porcentaje menor a lo reportado. En nuestro análisis los síntomas sensitivos representaron el 26.27%, que es menor con lo reportado en análisis de bases de datos de pacientes con EM que fueron de 47.4% (19), esto puede explicarse en relación a lo inespecífico de estos hallazgos cuando se presentan como síntoma inicial y la dificultad para ser reconocidos por el paciente. Ningún paciente tuvo deterioro cognitivo como manifestación inicial síntomas, pero es importante reconocer que la disfunción cognitiva que se propone como manifestación cortical de EM, es común e infradiagnosticada, encontrándose en poblaciones de pacientes con EM con un porcentaje tan alto como 64% en EMRR, 73% en EMSP y 80% en EMPP (20). Como hallazgo interesante, tuvimos 1 paciente (0.42%) con neuralgia del trigémino y 1 paciente (0.42%) con síndrome de ataxia-disartria, como manifestación inicial y que es similar a lo descrito dentro de los síntomas paroxísticos de EM con una prevalencia entre 1 a 5% (21). En general vemos que la EM es una enfermedad heterogénea, al igual que sus manifestaciones clínicas.

## **Brotos**

Cuando valoramos a los pacientes que se mantuvieron libre de brotes posterior al diagnóstico de EM, observamos que el mismo fue del 74% y como describe Scalfari et al, las recaídas frecuentes en los primeros 2 años se asocia con acumulación de la discapacidad (22), por lo que es un aspecto impredecible mantener sin recaídas al paciente y reconocerlo de manera oportuna, en parte por educación hacia el paciente de los síntomas cardinales de recaídas de EM, al igual que reconocer los pseudobrotos (23).

## **Subtipos de EM**

En nuestra población institucional 70% de los pacientes tienen el subtipo de EMRR, al comparar con lo descrito en la literatura, observamos que es menor al 85% de lo que se reporta (3). Aquí algo interesante y que se correlaciona con lo observado en los subtipos de EM, es como la EMSP representa el 24% del total de los casos de la población estudiada. Recordando que el diagnóstico de EMSP se hace a partir de un paciente con diagnóstico inicial de EMRR; 50% de los pacientes diagnosticados en EMRR harán transición a EMSP en 10 años y 90% de los pacientes harán transición en 25 años. Se encontró que un 5% de los pacientes tienen EMPP, que, al comparar con la literatura, la misma es similar, ya que representa 5%–15% de los casos (3). 2 pacientes con esclerosis concéntrica de Baló, por motivos de nuestro análisis se dejó dentro de los subtipos de EM, pero la misma, no forma parte de la clasificación; es una enfermedad rara, lo que hace difícil estimar con precisión la prevalencia (24).

## **Discapacidad final**

Un punto importante en la historia de la EM es la discapacidad, la cual se cuantificada y puede ser transitoria, parcialmente reversible o irreversible y es una forma de describir el desenlace de la EM y por lo tanto valorar la acumulación de la discapacidad a lo largo del tiempo. De los 236 pacientes, solo 163 pacientes tenían medición del EDSS consignado en el expediente, que representa el 69%

del total. Este valor debe ser del 100% en todas las visitas médicas. En nuestra muestra, observamos que la media de EDSS fue 3.50 (DE 2.56) que corresponde a discapacidad leve y el 19.02% tenía EDSS mayor o igual a 6.5 y al compararlos con estudios europeos fue similar, en donde la media de EDSS y pacientes con EDSS mayor o igual a 6.5 fue de 3.0 y el 20.4% respectivamente. Este resultado sostenido correlaciona con mejor calidad de vida (25).

### **Estudios de laboratorio**

A pesar de la naturaleza objetiva y cuantitativa de la información de estudios de laboratorio, el diagnóstico de EM aún descansa en las características clínicas y hallazgos radiológicos de IRM de cráneo de acuerdo a los criterios Mc Donald 2017 adecuadamente aplicados a cada paciente. En nuestra población, observamos que, en los últimos 5 años, ha habido mejor efectividad diagnóstica con respecto a solicitud de estudios complementarios de abordaje. El concepto de “sin otra mejor explicación” es un elemento fundamental en los criterios diagnósticos de EM. El European Magnetic Resonance Network in MS (MAGNIMS) expandió este criterio de sin otra mejor explicación hace una década, al establecer, por medio de banderas rojas que puedan ayudar a integrar un diagnóstico neurológico alternativo en los clínicos, al incluir un algoritmo principalmente para EM y neuromielitis óptica (NMO) e imagen en IRM que sugiera un diagnóstico alternativo. Calabrese et al, encontraron que, de 653 pacientes con síntomas sugerentes de EM, solamente en 24 casos, los estudios paraclínicos fueron necesarios para un diagnóstico conclusivo. En un análisis multivariable, no encontraron estadística significativa y no recomiendan realizar un abordaje diagnóstico amplio con laboratorios inmunológicos e infeccioso, si los pacientes cumplen con criterios clínicos y radiológicos para EM, excepto en casos sugerentes de NMO con anticuerpos anti acuaporina 4 o en pacientes con banderas rojas que sugiera un diagnóstico diferente (33).

## **Síntomas actuales**

El síntoma actual más común fue motor en el 35% del total de los pacientes, que fue menor, al compararlo con resultados de registros europeos de EM que reportaron síntomas motores en un 47.5% (19). La fatiga correspondió a la quinta causa más común de síntomas actuales de EM con un 16.52%, que es significativamente menor cuando comparamos con el 80% de los pacientes manifiestan fatiga como síntoma actual más común (26). El 1/4 de los pacientes se encontraban libre de síntomas.

## **TME**

El TME para los subtipos de EM ha cambiado en los últimos 20 años. Múltiples terapias se han descubierto y aprobado. El objetivo principal es disminuir la inflamación y de manera indirecta evitar la neurodegeneración, ya que es ampliamente conocido que el inicio en etapas tempranas de la enfermedad previene discapacidad a largo plazo.

En nuestra población estudiada, observamos que el fármaco más utilizado en un 11.86% es INF1b, esto en relación a que se trata de pacientes con acceso a seguridad social y por las recomendaciones internas de algoritmos de tratamiento, que cuando comparamos con lo reportado en el Sistema Integral de Abasto de Medicamentos (SIAM) con datos a diciembre de 2018, del total de 1299 pacientes con diagnóstico de EM y en TME, el INF1b es utilizado por 17.40% de los pacientes, que corresponde al segundo tipo de TME más utilizado en el Sistema (27). Llama la atención que el TME más prescrito en dicho Sistema en un 18.24% es acetato de glatiramer, que en nuestra población correspondió al fármaco inyectable menos usado con un 6.78%. También igual a lo descrito en revisiones donde el INF1b es más utilizado, a pesar de que es uno de los primeros fármacos producidos a gran escala para tratamiento de EM desde 1993, ya que el mismo disminuye la tasa y severidad de recaída en un 34% cuando se comparó con placebo y al seguimiento a 5 años disminuyó las lesiones hasta 30% y reducción de nuevas lesiones hasta 50%, sin embargo no retrasó la progresión de discapacidad, que lo limita; además que más del 50% de los pacientes

generalmente dejan de administrárselo por reacciones locales en el área de administración (enrojecimiento, dolor) (28).

Rituximab es el anticuerpo monoclonal más utilizado por el 11.44% de nuestros pacientes. No se cuenta actualmente con cifras regionales para comparar, sin embargo, aunque es tratamiento “off label”, estudios como el de Khan et al que valoraron diferentes tipos de enfermedades neurológicas inmunomediadas como EM (EMRR y EMPP), miastenia gravis y neuromielitis óptica, dieron seguimiento a 7 años con infusiones cada 6 a 9 meses, a un total de 32 pacientes y no encontraron efectos adversos por infección (leucoencefalopatía multifocal progresiva), sin desarrollo de neoplasias y buena tolerancia a la infusión (29). En el estudio OLYMPUS, doble ciego y controlado con placebo, que reclutó 439 pacientes con EMPP y se aleatorizó 2:1 de rituximab (1g) vs placebo, aunque no cumplió el objetivo primario (tiempo hasta la progresión confirmada de la discapacidad), se observó una tendencia favorable en pacientes jóvenes con inflamación más activa en la IRM basal. En un subanálisis de subgrupo, hubo retraso en la progresión de la discapacidad en el brazo de pacientes menores de 51 años y con lesiones que realzaban con gadolinio, sin embargo, el impacto en el curso progresivo de la enfermedad es más bien la representación de que los pacientes más jóvenes tienen más probabilidad de tener lesiones activas, por lo tanto, la progresión de la discapacidad probablemente se asocie a la actividad inflamatoria controlada a través de la depleción de las células B por efecto del rituximab (30).

Fingolimod es TME oral más utilizado por el 8.89% de la población estudiada, el cual es menor utilizado, cuando comparamos con el Sistema Integral de Abasto de Medicamentos (SIAM) a diciembre de 2018, el fingolimod representa el 14.78% del total de los pacientes en TME (27). La eficacia se comprobó en el estudio TRANSFORMS, donde se comparó fingolimod 1.25mg y 0.5 mg vía oral vs INFB1a intramuscular subcutáneo 30 mcg semanal, doble ciego, a 12 meses de seguimiento y se demostró una disminución del tasa anual de recaída entre fingolimod 0.20 (95% intervalo de confianza [IC], 0.16 a 0.26) en el grupo de 1.25-

mg y 0.16 (95% IC, 0.12 a 0.21) en el grupo de 0.5 mg más que en el grupo de interferón 0.33 (95% IC, 0.26 a 0.42;  $p < 0.001$  (21).

#### **14. CONCLUSIONES**

La complejidad de la EM plantea varias dificultades diagnósticas. Los neurólogos que se especializan en EM junto con sus equipos multidisciplinarios están en una posición ideal para establecer el diagnóstico de EM y orientar su manejo. Sin embargo, todavía se producen retrasos significativos entre la percepción de los primeros síntomas y el diagnóstico final de la EM, en parte debido a una errónea interpretación de las quejas de los pacientes y facilidad para acceso a la salud del paciente. Si bien el futuro desarrollo de biomarcadores fiables de la EM facilitará el diagnóstico y por tanto reducirá su retraso, es necesario aumentar el conocimiento de esta entidad y su presentación de síntomas diversos, especialmente entre los pacientes y otras especialidades médicas además de la neurología.

Sabemos que estos estándares de tiempo diagnóstico serán un desafío para todos, particularmente en los climas sanitarios actuales, pero a la vez se corrobora que el tener recurso humano especializado en enfermedades desmielinizantes ayuda a disminuir retraso diagnóstico y por lo tanto progresión de la enfermedad, e igualmente identificamos una oportunidad de conocer fortalezas y debilidades, enfocar la resolución de problemas y resaltar e investigar otras áreas que requieren atención.

## 15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wallin, M. T., Culpepper, W. J., Campbell, J. D., Nelson, L. M., Langer-Gould, A., Marrie, R. A., LaRocca, N. G. (2019). *The prevalence of MS in the United States. Neurology*. DOI:10.1212/wnl.0000000000007035.
2. Ventura R., Antezana A., Bacon T., Kister I. *Hispanic Americans and African Americans with multiple sclerosis have more severe disease course than Caucasian Americans. Mult Scler* 2017; 23: 1554–57.
3. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G. *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 Revisions of the McDonald Criteria. Lancet Neurol*. 2018;17:162-73.
4. Fernández, O., Fernández, V., Arbizu, T., Izquierdo, G., Bosca, I., de Ramón, E. (2010). *Characteristics of multiple sclerosis at onset and delay of diagnosis and treatment in Spain (The Novo Study). Journal of Neurology*, 257(9), 1500–1507. DOI:10.1007/s00415-010-5560-1.
5. Thormann, A., Sørensen, P. S., Koch-Henriksen, N., Laursen, B., & Magyari, M. (2017). *Comorbidity in multiple sclerosis is associated with diagnostic delays and increased mortality. Neurology*, 89(16), 1668–1675. doi:10.1212/wnl.0000000000004508.
6. Dobson, R., & Giovannoni, G. (2018). *Multiple Sclerosis - a review. European Journal of Neurology*. DOI:10.1111/ene.13819.
7. De Angelis F, Brownlee WJ, Chard DT, et al. *Pract Neurol* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/practneurol-2018-001945.
8. Gracia F, Armién B, Rivera V and Collaborative Multiple Sclerosis Group of Central America and Spanish Caribbean Region (CMSG), Rodríguez AVV, et al. (2017). *Multiple Sclerosis in Central American and Spanish Caribbean Region: Should it be Recognized as a Public Health Problem?. J Epid Prev Med* 3(2): 134.
9. Hartung, D. M. (2017). *Economics and Cost-Effectiveness of Multiple Sclerosis Therapies in the USA. Neurotherapeutics*, 14(4), 1018–1026. DOI:10.1007/s13311-017-0566-3.
10. Giovannoni, G., Butzkueven, H., Dhib-Jalbut, S., Hobart, J., Kobelt, G., Pepper, G., Vollmer, T. (2016). *Brain health: time matters in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 9, S5–S48. DOI:10.1016/j.msard.2016.07.003.
11. Marrie, R. A. (2017). *Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patient care. Nature Reviews Neurology*, 13(6), 375–382. DOI:10.1038/nrneurol.2017.33.
12. Marrie, R. A., Horwitz, R., Cutter, G., Tyry, T., Campagnolo, D., & Vollmer, T. (2008). *Comorbidity delays diagnosis and increases disability at diagnosis in MS. Neurology*, 72(2), 117-124. DOI:10.1212/01.wnl.0000333252.78173.5f.
13. Aires A., Barrios A., Machado C., Fitas D., Pedrosa J. *Diagnostic Delay of Multiple Sclerosis in a Portuguese Population. Acta Med Port* 2019;32(4):289-294. DOI: <https://doi.org/10.20344/amp.11187>.

14. Hobart, J., Bowen, A., Pepper, G., Crofts, H., Eberhard, L., Berger, T., Giovannoni, G., et al. (2018). *International consensus on quality standards for brain health-focused care in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal*, 135245851880932. doi:10.1177/1352458518809326.
15. Cerqueira, J. J., Compston, D. A. S., Geraldes, R., Rosa, M. M., Schmierer, K., Thompson, A., Palace, J. (2018). *Time matters in multiple sclerosis: can early treatment and long-term follow-up ensure everyone benefits from the latest advances in multiple sclerosis? Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 89(8), 844–850. DOI:10.1136/jnnp-2017-317509.
16. Marrie, R. A., Cohen, J., Stuve, O., Trojano, M., Sørensen, P. S., Reingold, S., Reider, N. (2015). *A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: Overview. Multiple Sclerosis Journal*, 21(3), 263–281. doi:10.1177/1352458514564491.
17. Giovannoni, G., Butzkueven, H., Dhib-Jalbut, S., Hobart, J., Kobelt, G., Pepper, G., Vollmer, T. (2016). *Brain health: time matters in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 9, S5–S48. doi:10.1016/j.msard.2016.07.003.
18. Compston, Alistair (2006). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Philadelphia, PA. Churchill Livingstone Elsevier.
19. Rommer, P. S., Eichstädt, K., Ellenberger, D., Flachenecker, P., Friede, T., Haas, J., Zettl, U. K. (2018). *Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: Results from a nationwide MS registry. Multiple Sclerosis Journal*, 135245851879958. doi:10.1177/1352458518799580.
20. Calabrese, M., Favaretto, A., Martini, V., & Gallo, P. (2013). *Grey matter lesions in MS. Prion*, 7(1), 20–27. doi:10.4161/pri.22580.
21. Miller, A. E., & Coyle, P. K. (2004). *CLINICAL FEATURES OF MULTIPLE SCLEROSIS. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 10, 38–73. doi:10.1212/01.con.0000293634.15851.7d.
22. Scalfari, A., Neuhaus, A., Degenhardt, A., Rice, G. P., Muraro, P. A., Daumer, M., & Ebers, G. C. (2010). *The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. Brain*, 133(7), 1914–1929. doi:10.1093/brain/awq118.
23. Repovic, P. (2019). *Management of Multiple Sclerosis Relapses. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 25(3), 655–669. doi:10.1212/con.0000000000000739.
24. Hardy, T. A., & Miller, D. H. (2014). *Baló's concentric sclerosis. The Lancet Neurology*, 13(7), 740–746. doi:10.1016/s1474-4422(14)70052-3.
25. Phillips, J. T., Giovannoni, G., Lublin, F. D., O'Connor, P. W., Polman, C. H., Willoughby, E., Munschauer, F. E. (2011). *Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal*, 17(8), 970–979. doi:10.1177/1352458511399611.
26. Tobin, W. O. (2019). *Management of Multiple Sclerosis Symptoms and Comorbidities. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 25(3), 753–772. doi:10.1212/con.0000000000000732.

27. Aguilar-Juárez PA, Castillo-Lara RA, Ceballos-Godina M, Colorado-Ochoa HJ y col. *Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes del ISSSTE*. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):732-771. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i5.3284>.
28. Dargahi, N., Katsara, M., Tselios, T., Androutsou, M.-E., de Courten, M., Matsoukas, J., & Apostolopoulos, V. (2017). *Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update*. *Brain Sciences*, 7(12), 78. doi:10.3390/brainsci7070078.
29. Memon AB, Javed A, Caon C, Srivastawa S, Bao F, Bernitsas E, et al. (2018) Long-term safety of rituximab induced peripheral B-cell depletion in autoimmune neurological diseases. PLoS ONE 13(1): e0190425. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190425>.
30. Hawker, K., O'Connor, P., Freedman, M. S., Calabresi, P. A., Antel, J., Simon, J. (2009). *Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial*. *Annals of Neurology*, 66(4), 460–471. doi:10.1002/ana.21867.
31. Cohen, J. A., Barkhof, F., Comi, G., Hartung, H.-P., Khatri, B. O., Montalban, X., Kappos, L. (2010). *Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis*. *New England Journal of Medicine*, 362(5), 402–415. doi:10.1056/nejmoa0907839.
32. Soelberg Sorensen, P., Giovannoni, G., Montalban, X., Thalheim, C., Zarin, P., & Comi, G. (2018). *The Multiple Sclerosis Care Unit*. *Multiple Sclerosis Journal*, 135245851880708. doi:10.1177/1352458518807082.
33. Calabrese, M., Gasperini, C., Tortorella, C., Schiavi, G., Frisullo, G., Ragonese, P. (2019). *“Better explanations” in multiple sclerosis diagnostic workup*. *Neurology*, 10.1212/WNL.0000000000007573. doi:10.1212/wnl.0000000000007573



**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán**  
**Departamento de Neurología y Psiquiatría**  
**Clínica de Enfermedades Desmielinizantes**



**Proyecto de investigación: “Retraso en Esclerosis Múltiple asociado a comorbilidades”.**

**Nombre:** \_\_\_\_\_  
**Fecha de nacimiento:** \_\_\_\_\_  
**Edad:** \_\_\_\_\_  
**Registro:** \_\_\_\_\_  
**Género:** M\_\_\_ F\_\_\_

**1. Fecha de inicio de síntomas de EM:** \_\_\_\_\_

**2. Síntomas iniciales:**

Síntomas sensitivos	si	no
Síntomas motores	si	no
Neuritis óptica	si	no
Alteración de NC	si	no
Ataxia	si	no
Cerebelo	si	no
Tallo	si	no
Cognitivo	si	no
Esfínteres	si	no
Medular	si	no
Otros	si	no

**3. Fecha de diagnóstico de EM:** \_\_\_\_\_

**4. Número de brotes antes del diagnóstico:**

1	
2	
3	

**5. Número de brotes después del diagnóstico:**

0	
1	
2	

**6. Subtipo de EM:**

Esclerosis múltiple remitente recurrente	si	no
Esclerosis múltiple secundaria progresiva	si	no
Esclerosis múltiple primaria progresiva	si	no

**7. EM progresiva:** Si\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_

**8. EDSS final:** \_\_\_\_\_

**9. Comorbilidades previas al diagnóstico de EM:** Si\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_

**10. De ser afirmativa su respuesta, ¿Qué antecedentes de enfermedad tiene?**

Cardiovascular	si	no
Metabólicos	si	no
Endocrinológicos	si	no
Psiquiátricos	si	no
Visual	si	no
Autoinmune/reumatológica	si	no
Cerebrovascular	si	no
Epilepsia	si	no
Neoplasia	si	no

Infeccioso	si	no
Gastrointestinal	si	no
Otros	si	no

Especificar cuál:

**11. Abordaje amplio con:**

Laboratorios generales	si	no
Laboratorios para descartar enfermedades reumatológicas/autoinmunes	si	no
Laboratorios para descartar infecciones	si	no
Punción lumbar	si	no
Bandas oligoclonales	si	no

**12. Síntomas actuales:**

Fatiga	si	no
Síntomas sensitivos	si	no
Síntomas motores	si	no
Alteración de NC	si	no
Ataxia	si	no
Cognitivo	si	no
Trastornos del sueño	si	no
Otros	si	no

**13. Tipo de TME recibido:**

Inyectable: -Acetato de glatiramer -Interferón B 1A -Interferón B 1b	si	no
Oral -Cladribina -Fingolimod -Dimetilfumarato -Teriflunamida	si	no

Anticuerpo monoclonal -Rituximab -Ocrelizumab -Alemtuzumab	si	no
Ninguno	si	no
Otros: -Azatriopina -Prednisona -Ciclofosfamida -Metotrexate -Nivolumab	si	no