



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIERREZ”**

**TÍTULO:**

**RELACIÓN ENTRE CANCER Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN PACIENTES ATENDIDOS EN  
EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI.**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD**

**DE:**

**NEUROLOGÍA CLÍNICA**

**PRESENTA:**

**DRA. ARBEU REYES MARLENE**

**TUTOR PRINCIPAL:**

**DRA. BERTADO CORTÉS BRENDA**

**CO - TUTOR:**

**DRA. CALDERÓN VALLEJO ALEJANDRA**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**SEPTIEMBRE 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.

## ÍNDICE

	TEMA	PÁGINA
	MARCO TEÓRICO	3
	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	9
	JUSTIFICACIÓN	10
	HIPÓTESIS	12
	OBJETIVOS	13
	DISEÑO DEL ESTUDIO	14
	METODOLOGÍA	15
	VARIABLES	17
	PROCEDIMIENTOS	18
	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
	CONCLUSION	31
	DIAGRAMA DE FLUJO	32
	CONSIDERACIONES ÉTICAS	33
	RECURSOS PARA EL ESTUDIO	34
	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	35
	ANEXOS	36
	BIBLIOGRAFÍA	37

## **MARCO TEORICO**

### **Introducción**

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad cuya fisiopatogenia muestra una compleja interacción de factores genéticos y ambientales. Se ha descrito que es poco probable que la enfermedad sea el resultado de un solo evento causal y parece desarrollarse en poblaciones genéticamente susceptibles, como resultado de exposiciones ambientales y factores genéticos que modulan el riesgo, incluida la función del virus de Epstein-Barr (VEB), radiación ultravioleta, niveles de vitamina D, consumo de tabaco y locus HLA-DR1 dentro del complejo principal de histocompatibilidad (MHC).

En México, hasta 2015, cuando se realizó la caracterización demográfica y clínica de los pacientes con EM, existían muy pocos elementos estadísticos al respecto, basados en gran parte en la fenotipificación existente en Norteamérica y Europa. Sin embargo, de acuerdo con este estudio observacional, descriptivo, transversal, realizado en esta unidad médica, se pudo determinar que los pacientes con EM en nuestro país tenían familiares de primer o segundo grado con diagnóstico de esta enfermedad en un 10%; El 16% tenía antepasados extranjeros; El 27% eran fumadores, presentando similitudes con la población con EM a nivel mundial con algunos factores de riesgo demográfico.

La patogenia de la esclerosis múltiple (EM) es multifactorial, siendo controvertido si existe una relación entre esta enfermedad y el cáncer primario del sistema nervioso central (SNC). La

incidencia exacta es difícil de definir porque el diagnóstico de tumores primarios del SNC en pacientes con EM puede ser más frecuente que en la población general debido a los frecuentes exámenes de neuroimagen.

Existen múltiples mecanismos involucrados en la relación entre el tabaquismo y la progresión de la EM. La vía de regulación inmunológica involucra tres aspectos. En primer lugar, fumar ejerce efectos reguladores sobre las células T, las células B y otras células inmunitarias, y se ha informado que la nicotina suprime la respuesta de las células T e influye en la diferenciación, el fenotipo y la disfunción de las células presentadoras de antígenos (APC).

Se informó que la glicoproteína del tabaco en el condensado del humo del cigarrillo estimula la proliferación de las células T y la diferenciación de las células B. El nivel de expresión de Fas aumenta con el tabaquismo, que juega un papel importante en la homeostasis inmunológica, afectando especialmente a los linfocitos B y CD4 +. Además, fumar tiene un efecto anti-estrógeno y el estrógeno está relacionado con el equilibrio Th1 / Th2 en el cuerpo. El tabaquismo se asocia con mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, lo que aumenta la cantidad de citocinas inflamatorias, incluidas las inducidas por TNF, y el proceso de inflamación en el SNC. La proporción anormal de CD4 + y CD8 + se atribuye parcialmente al tabaquismo, que también afecta la respuesta inmunitaria en el SNC.

En segundo lugar, los componentes del humo del cigarrillo afectan la función de barrera del sistema inmunológico. Por ejemplo, la nicotina modula las proteínas de unión estrecha y

provoca una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), que se relaciona con una entrada de soluto más permeable al SNC. En tercer lugar, el tabaquismo afecta la presencia de antígenos. Puede regular la liberación de antígenos intracelulares mediante hipoxia tisular o necrosis celular por mediación de toxinas. La EM es una enfermedad hereditaria poligénica en la que los efectos ambientales y genéticos provocan trastornos inmunológicos alérgicos. El gen del antígeno leucocitario humano (HLA) es el factor genético más definitivamente asociado con la EM, y representa del 10% al 40% de los factores de riesgo genéticos. Sin embargo, es interesante en el contexto de pacientes con cáncer primario del SNC sin EM previa, si tienen este factor de riesgo, pueden desarrollar desmielinización con criterios definidos para EM.

En cuanto a la susceptibilidad individual, se ha descubierto que el riesgo para quienes tienen familiares con EM es significativamente mayor que para quienes no la padecen; Los genes de susceptibilidad para la aparición de esclerosis multipatogénica se mapearon en alelos HLA en el cromosoma 6. El principal riesgo genético asociado con la EM reside en HLA-DRB1 \* 15 y / u otros loci en fuerte desequilibrio de ligamiento con este alelo. Los heterocigotos para HLA-DRB1 \* 15: 01 tienen una razón de probabilidades de MS > 3 y homocigotos > 6, pero el mecanismo sigue siendo desconocido.

Se plantea la hipótesis de que el papel de HLA-DRB1 \* 15: 01 es a través de la presentación de antígenos; sin embargo, esto no explica los efectos protectores de los alelos de clase 1 (por ejemplo, HLA-A \* 02: 01). En nuestro estudio, si bien encontramos que la mayoría de nuestra población con EM tras PCNSC presentaba este antecedente, no existía relación

estadísticamente significativa entre el antecedente de EM en un familiar de primer grado y la presencia de la enfermedad.

La esclerosis múltiple es más común en las mujeres, pero no siempre ha sido así. En las series de casos de principios del siglo XX, la proporción de sexos era casi igual. Desde entonces, la proporción de sexos ha aumentado constantemente y ahora está cerca de 3: 1 (F: M) en la mayoría de los países desarrollados. Los andrógenos también son un área de interés y se cree que brindan protección contra la autoinmunidad debido a la menor incidencia de enfermedades autoinmunes en los hombres; mayor proporción de pacientes varones afectados en comparación con las mujeres, estaría relacionado con la disminución de testosterona relacionada con la edad. Sin embargo, no existen estadísticas sobre el género como factor de riesgo o protector.

Si las neoplasias cerebrales dependen de un estado inmunosupresor subclínico y la EM es causada por mecanismos autoinmunes del SNC, estas patologías pueden coexistir solo en situaciones particulares, lo que sugiere que los factores de riesgo estudiados favorecen una hipotética desmielinización en individuos susceptibles. No encontramos datos estadísticos con respecto a la edad del diagnóstico del cáncer o evidencia de un mayor riesgo de desarrollar EM después del uso de quimioterapia concomitante.

La concurrencia de EM y glioma puede explicarse por una relación causal o por coincidencia, es un tema que sigue siendo tema de debate. En la década de 1970, se observó que a pesar de la rara ocurrencia simultánea de dos condiciones relativamente comunes, la relación contigua entre el tumor y la placa sugería una asociación más estrecha entre estas

patologías. Se planteó la hipótesis de que en algunos pacientes con EM un factor desconocido, heredado o adquirido puede estimular la transformación neoplásica de astrocitos reactivos; La transformación de una megaplaca en un ependimoma añadió nuevas pruebas a favor de una relación de causa y efecto entre la EM y los tumores cerebrales.

De todo lo anterior, se dedujo que las lesiones de la EM pueden transformarse en un tumor al incrementar la tasa de proliferación inducida por los procesos remielinizantes de la EM, ya que los factores de crecimiento neurotrópicos que promueven la proliferación y supervivencia de los oligodendrocitos tienen el efecto beneficioso sobre la evolución clínica, patológica y Aspectos moleculares manifestaciones de la desmielinización autoinmune en modelos experimentales.

Sin embargo, todavía no se ha abordado la relación inversa, es decir, el paso o transformación de una lesión tumoral a la EM.

Se ha encontrado una reexpresión de genes del desarrollo en lesiones crónicas con niveles más altos de sus productos relacionados con la remielinización. Se ha asumido que la recapitulación de eventos ontogenéticos durante la reparación de la mielina es normal en el adulto.

El material no relacionado con la EM y el SNC mostró niveles muy bajos de dichos productos génicos, mientras que el tejido del SNC fetal humano mostró niveles altos. Por tanto,

la posibilidad de casos raros de factores genéticos subyacentes comunes tanto en tumores como en EM es posible, pero hasta el momento no hay datos suficientes para confirmarlo definitivamente. Además, debido a la alta heterogeneidad de los tumores cerebrales primarios, la investigación sobre alteraciones genéticas no es sencilla. Curiosamente, los genes de riesgo de EM recientemente identificados pertenecen principalmente al sistema inmunológico y las alteraciones en la inmunidad innata relacionadas con las regiones genéticas se han asociado con un mayor riesgo de glioma en adultos.

Se puede plantear la hipótesis de que los mecanismos epigenéticos aberrantes, como la metilación del ADN y las modificaciones de las proteínas histonas, podrían estar implicados tanto en la patogenia de la EM como en la del tumor. Los promotores de genes metilados se silencian, mientras que los que no están metilados pueden estar activos, reflejando, aunque de manera imprecisa, la expresión génica.

Ciertas regiones del cerebro en pacientes con EM muestran genes anormalmente metilados con metilación disminuida, por ejemplo, del gen de la citosina que codifica la mielina del promotor de la enzima peptidilarginina deiminasa-2 en la sustancia blanca de apariencia normal de la EM. Además, la metilación del ADN está alterada en los tumores y puede representar un factor predictivo de respuesta a fármacos específicos. En cualquier caso, no existe una posible causa epigenética documentada entre los tumores cerebrales y la EM podría inferirse de estas limitaciones de datos.

Un estudio reciente informó que los pacientes con EM tienen un menor riesgo general de cáncer, pero un mayor riesgo de tumor cerebral. Aún se debate si el tratamiento inmunosupresor para la EM podría promover la carcinogénesis. Sin embargo, también existe la tendencia, incluso rara, a desarrollar EM luego del diagnóstico de cáncer de cerebro, por lo que se consideró por primera vez el estudio de pacientes con esta característica en un centro médico mexicano de tercer nivel.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

De tal forma que el presente estudio pretende iniciar en el conocimiento de las características demográficas de los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple y cáncer, lo que nos lleva a la siguiente pregunta de investigación.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe una relación entre la esclerosis múltiple y cáncer en los pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades del CMN SXXI?

## JUSTIFICACIÓN

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria, crónica, desmielinizante del sistema nervioso central (SNC), considerada a su vez de tipo autoinmune y tiene una compleja interacción de factores genéticos y ambientales en su fisiopatogenia. Se ha descrito que es poco probable que la enfermedad sea el resultado de un solo evento causal y parece desarrollarse en poblaciones genéticamente susceptibles, como el resultado de exposiciones ambientales.

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

El número de personas con EM en el mundo se ha elevado. Se estima que incrementó de 2.1 millones en 2008 a 2.3 millones en 2013 y la prevalencia global fue de 30 en 2008 a 33 por 100 000 habitantes en 2013.<sup>5</sup> En México, según las publicaciones de series hospitalarias y poblacionales, se indica un incremento en la prevalencia de la esclerosis múltiple: en el norte de

México se habla de que hay 13 casos por cada 100 000 habitantes; sin embargo, estos datos solo contemplan a la población asegurada en esa región del país.

Se han identificado varios factores relacionados con la esclerosis múltiple, como asociaciones genéticas, el origen étnico (la enfermedad es más frecuente en población caucásica), mayor afección de mujeres, tabaquismo, exposición a ciertos agentes infecciosos (virus de Epstein Barr), deficiencia de vitamina D, la latitud, entre otros.

El presente estudio tiene como propósito identificar y describir la existencia de una relación entre cáncer y diagnóstico de esclerosis múltiple en pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI.

La intención de este estudio es reportar por primera vez en la literatura médica la probable asociación entre ambas entidades. El conocimiento de dicha relación será la base para más estudios futuros (económicos, ensayos clínicos, casos y controles, etc.).

## **HIPÓTESIS**

Hipótesis científica.

H1 Si existe relación entre cáncer y esclerosis múltiple en pacientes atendidos en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

H0 No existe relación entre cáncer y esclerosis múltiple en pacientes atendidos en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **OBJETIVOS**

Objetivo General.

Identificar si existe relación entre cáncer y esclerosis múltiple en pacientes atendidos en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

1. Describir si de existir la relación, es debida a factores de riesgo no modificables, como la edad, género y el tipo de cáncer presente, pacientes atendidos en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
  
2. Describir si de existir la relación, es debida a factores de riesgo modificables, como el tiempo de evolución de la enfermedad, la terapia modificadora de la enfermedad recibida, el tratamiento para el cáncer recibido, en pacientes atendidos en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Tipo de diseño: Estudio descriptivo.

Diseño del estudio (taxonomía Feinstein): Estudio descriptivo, transversal.

- Por su objetivo: Descriptivo.
- Por su temporalidad: Transversal.
- Por asignación de la maniobra: Escrutinio.
- Por la conformación de grupos: Homodémico.
- Por la recolección de datos: Retrolectivo.

Ubicación espacio-temporal.

Enero 2015 – Junio 2020

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México.

Estrategia de trabajo.

Muestreo por conveniencia.

Muestreo.

Tamaño de muestra: 17

Heterogeneidad: 50%

Margen de error: 5%

Nivel de confianza: 95%

## **METODOLOGÍA**

### **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de esclerosis múltiple y cáncer que fueron atendidos en el Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero 2015 a junio 2020.

Criterios de Inclusión:

- 1.- Pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple y cáncer atendidos en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI
- 2.- Pacientes que cuenten con expediente clínico electrónico o físico completo y se encuentren en seguimiento por neurología.
- 3.- Pacientes mayores de 18 años.
- 4.- Pacientes que acepten participar en el proyecto.

#### Criterios de Exclusión:

1. Pacientes que cuenten con expediente clínico electrónico o físico incompleto.
2. Pacientes menores de 18 años.
3. Pacientes que rechacen ingreso al estudio.

#### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

17 pacientes obtenidos mediante muestreo por conveniencia, toda vez que ingresaron aquellos pacientes con esclerosis múltiple y cáncer, de enero del 2015 a junio 2020.

## VARIABLES

<i>Variable</i>	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
<b><i>Edad</i></b>	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo desde su nacimiento	La mencionada en el expediente clínico	Cuantitativa	Años
<b><i>Género</i></b>	Conjunto de personas o cosas que tienen características generales en común	La mencionada en el expediente clínico	Nominal	1. Masculino 2. Femenino
<b><i>Esclerosis múltiple</i></b>	Enfermedad inflamatoria, crónica, desmielinizante del sistema nervioso central (SNC), considerada a su vez de tipo autoinmune	Antecedentes mencionados en el expediente clínico	Cualitativa	Si No
<b><i>Cáncer</i></b>	Enfermedades relacionadas en las que se observa un proceso descontrolado en la división de las células del cuerpo	Antecedentes mencionados en el expediente clínico	Cualitativa	1. Primario de SNC 2. Otro cáncer
<b><i>Tabaquismo</i></b>	Adicción al consumo de tabaco	Antecedentes mencionados en	Cuantitativa	1. Índice tabáquico > 20

	el expediente clínico		2. Índice tabáquico < 20
--	--------------------------	--	--------------------------------

## PROCEDIMIENTOS

1.- A los pacientes atendidos en la consulta externa de esclerosis múltiple, con antecedente de cáncer, se les solicitará participación en el estudio.

2.- Se realizará firma de la carta de consentimiento informado.

3.- Se documentará por medio del expediente clínico electrónico y físico las características demográficas, clínicas y la existencia simultánea de cáncer y esclerosis múltiple.

4.- Se registran los datos con Microsoft Excel.

5.- Se realizará análisis estadístico con los datos obtenidos con el programa SPSS versión 24.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Estadística descriptiva para variables demográficas y clínicas acorde a las curvas de normalidad.

Análisis bivariado para determinar razón de momios de las variables. Para variables cualitativas se realizará prueba de Chi cuadrada, para las variables cuantitativas de distribución normal se realizará prueba de T student y para las cuantitativas de distribución libre se usará la prueba estadística U Mann-Whitney.

## **Métodos**

Realizamos un estudio observacional, analítico, retrospectivo, de casos y controles en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, en la Ciudad de México, México. Se incluyeron todos los pacientes a los que se les diagnosticó EM según los criterios de diagnóstico de McDonald y cáncer. Los pacientes se dividieron en dos grupos: diagnóstico de cáncer antes del diagnóstico de EM y diagnóstico de cáncer después del diagnóstico de EM.

La información se extrajo de los registros médicos desde enero de 2015 hasta junio de 2020, y de la plataforma de neuroimagen. Nuestra lista incluye el tipo específico de cáncer cerebral, el tratamiento utilizado, el sexo, los antecedentes de EM en un familiar de primer grado y el tabaquismo, dividiendo el tipo de cáncer en dos grupos: cáncer primario del SNC (PCNSC) y otros tipos de cáncer (OC).

Las variables cuantitativas se expresaron como medias y desviaciones estándar, las cualitativas se expresaron como frecuencia y porcentajes. Se realizó la prueba de chi-cuadrada de Pearson para probar si el CPSNC era un factor de riesgo para desarrollar EM. Los valores de p fueron bilaterales y el umbral de significación fue  $<0,05$ .

## Resultados

Se incluyeron 17 pacientes con diagnóstico concomitante de EM y cáncer. 11 (64,7%) desarrollaron cáncer después del diagnóstico de EM, mientras que 6 (35,2%) desarrollaron EM después del diagnóstico de cáncer. Del primer grupo, 2 (18,1%) presentaron CPSNC y del segundo grupo 5 (83,3%).

El Odds Ratio (OR) para obtener el diagnóstico de EM después del CPSNC fue de 22,5 con un intervalo de confianza del 95%: 1,60-314,57 (valor de p 0,034). La edad media de diagnóstico de EM fue de 35 años (DE 15). La mediana de edad fue de 35 años (IQR 13-25).

<b>Variable</b>	<b>Valor</b>
<i>Edad* (DE)</i>	38.2 (SD 9.37)
<i>Genero (%)</i>	
<i>Hombres</i>	6 (35.9%)
<i>Mujeres</i>	11 (64,1%)
<i>Tabaquismo (%)</i>	8 (47%)
<i>Comorbilidades (%)</i>	5 (29,4%)
<i>Familiar de primer grado con EM (%)</i>	6 (35.9%)

<i>EM diagnosticado después de Cáncer (%)</i>	6 (35.2%)
<i>CPSNC</i>	5 (83.3%)
<i>Otro cáncer</i>	1 (18.7%)
<i>Cáncer diagnosticado después de EM (%)</i>	11 (64.7%)
<i>CPSNC</i>	2 (18.1%)
<i>Otro</i>	9 (80.2%)

Tabla 1. Características demográficas de pacientes con diagnóstico de EM y cáncer. CPSNC: cáncer primario del sistema nervioso central. OC: otro cáncer. DE: desviación estándar. RI: rango intercuartil 25-75.

<i>Variable</i>	<b>CPSNC n (%)</b>	<b>OC n (%)</b>
<i>Genero</i>		
<i>Hombres</i>	3 (75)	1 (25)
<i>Mujeres</i>	2 (100)	0
<i>Edad al momento del diagnóstico de EM</i>		
< 35 años	2 (100)	0
≥ 35 años	3 (75)	1 (25)
<i>Tabaquismo</i>	3 (75)	1 (25)
<i>Comorbilidades</i>	1 (100)	0
<i>Tratamiento para cáncer</i>		
<i>Cirugía</i>	5 (100)	0
<i>Radioterapia</i>	2 (100)	0
<i>Quimioterapia</i>	3 (75)	1 (25)
<i>Familiar de primer grado con EM</i>	3 (75)	1 (25)

Edad\*(DE) / (RI)

35 (15)	35 (12-22)
---------	------------

Tabla 2. Variables en pacientes que desarrollaron EM después de cáncer. CPSNC: cáncer primario del sistema nervioso central. OC: otro cancer. \*Mean / median. DE: desviación estandar. RI: rango intercuartil 25-75.

<b>Factor de riesgo</b>	OR	95% CI	Valor P
<i>EM después de CPSNC</i>	22.5	1.60-314.57	0.034
<i>EM después de CPSNC en hombres</i>	0.75	0.42-1.32	0.66
<i>EM después de CPNSC diagnosticado &gt; 35 años</i>	0.75	0.42-1.32	0.66
<i>EM después de CPSNC con índice tabáquico &gt; 20</i>	0.75	0.42-1.32	0.66
<i>EM después de CPSNC teniendo familiares de primer grado con EM</i>	0.75	0.42-1.32	0.66
<i>EM después de CPSNC que recibieron QT concomitante</i>	0.75	0.42-1.32	0.66

Tabla 3. Odds ratio, intervalo de confianza y valor de *p* para diagnóstico de EM después del diagnóstico de CPSNC y análisis de los factores de riesgo para CPSNC por subgrupos.

CPSNC: cáncer primario del sistema nervioso central. OC: otro cancer. QT: quimioterapia. DE: desviación estandar. RI: rango intercuartil 25-75.

<b>Hallazgo</b>	<b>CPSNC n (%)</b>	<b>OC n (%)</b>
<i>Genero</i>		
<i>Hombres</i>	3 (75)	1 (25)
<i>Mujeres</i>	2 (100)	0
<i>Edad al diagnóstico de EM</i>		
< 35 años	2 (100)	0
≥ 35 años	3 (75)	1 (25)
<i>Tabaquismo</i>	3 (75)	1 (25)
<i>Comorbilidades</i>	1 (100)	0
<i>Tratamiento para cáncer</i>		
<i>Cirugía</i>	5 (100)	0
<i>Radioterapia</i>	2 (100)	0
<i>Quimioterapia</i>	3 (75)	1 (25)
<i>Familiar de primer grado con EM</i>	3 (75)	1 (25)
	35 (15)	35 (12-22)

Tabla 4. Hallazgos en pacientes que desarrollaron cáncer después de EM. CPSNC: cáncer primario del sistema nervioso central. OC: otro cancer. QT: quimioterapia. DE: desviación estandar. RI: rango intercuartil 25-75.

Factor de riesgo	OR	95% CI	Valor de P
<i>Cancer después de EM</i>	3.361	0.88-3.816	0.086
<i>Cancer después de EM en mujeres</i>	20.25	1.24-16.25	0.0028
<i>Cancer después de EM &gt; 35 años</i>	1.44	0.51-2.78	0.66
<i>PCNSC después de EM</i>	0.049	0.061-0.80	0.0028
<i>Otro cáncer después de EM</i>	20.25	1.24-16.25	0.0028
<i>Mama</i>	0.64	0.313-2.03	0.637
<i>Piel</i>	0.494	0.061-0.80	0.0028
<i>Seminoma</i>	0.0156	0.019-0.08	0.0009
<i>Teratoma</i>	0.0156	0.019-0.08	0.0009
<i>Endometrio</i>	0.0156	0.019-0.08	0.0009
<i>OC después de EM en tratamiento con IFN</i>	0.816	0.080-1.018	0.018
<i>OC después de EM en tratamiento con Acetato de glatiramer</i>	0.64	0.31-2.038	0.637
<i>OC después de EM en tratamiento con Mitoxantrona</i>	0.816	0.080-1.018	0.018
<i>OC después de EM en tratamiento con Fingolimod</i>	0.25	0.178-1.40	0.157

Tabla 5. Odds ratio, intervalo de confianza y valor de  $p$  en pacientes diagnosticados con cáncer después de EM y análisis de acuerdo a la exposición a fármacos modificadores de la enfermedad determinados. CPSNC: cáncer primario del sistema nervioso central. OC: otro cancer. DE: desviación estandar. RI: rango intercuartil 25-75.

No hay ensayos sobre casos asociados de EM y CPSNC debido a su rareza. Hay menos información sobre la aparición de la EM después del cáncer del SNC; es la primera vez que se estudia esta convivencia en una población mexicana. Aunque quedan muchas dudas sobre su posible asociación causal, factores como ser hombre, tabaquismo y antecedentes de EM en familiares de primer grado formaron una tríada presente en nuestros pacientes que desarrollaron EM tras el diagnóstico y tratamiento del cáncer del SNC.

Encontramos que la incidencia en hombres fue mayor que en mujeres (4 [66,6%] versus 2 [33,3%];  $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 3,9$ ). Además, la evidencia de tabaquismo significativo, manifestado por un índice tabaquico superior a 20, se presentó con mayor frecuencia en esos pacientes ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 3,9$ ). Miembros familiares con EM fue un antecedente presente en el 75% de los pacientes ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2 = 5,6$ ).

Como resultado fundamental del estudio, encontramos que el CPSNC por sí solo es un factor de riesgo para el desarrollo de EM. Sin embargo, al evaluar cada uno de los factores individualmente, no parecen estar relacionados causalmente con el desarrollo de la EM después del cáncer cerebral.

Por otro lado, encontramos que el género femenino resulta ser un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer después del tratamiento de la EM, siendo el cáncer de mama el tipo más frecuente (Tabla 2).

Dos de las pacientes del segundo grupo que desarrollaron cáncer de mama fueron tratadas con acetato de glatiramer y dos con fingolimod. Sin embargo, con respecto a la posibilidad de una relación entre una terapia inmunomoduladora específica con el desarrollo de cáncer, no se determinó evidencia estadísticamente significativa<sup>3,4,5</sup>.

La coexistencia de ambas patologías puede suponer en ocasiones un reto diagnóstico. Una serie de pacientes con EM que se sometieron a autopsia mostraron que el 6% de los casos diagnosticados como EM tenían, de hecho, otro diagnóstico, incluida una pequeña cantidad de neoplasias primarias del SNC (0,57%)<sup>5,6</sup>. La neoplasia que más frecuentemente se confunde con la EM es el linfoma del SNC<sup>6</sup>. Los hallazgos de resonancia magnética del glioma también pueden ser similares a los de la EM, con zonas de hiperintensidad en T2 en la sustancia blanca, que se extienden hacia el cuerpo caloso y variables mejora con gadolinio<sup>7</sup>.

Considerar el tabaquismo como factor de riesgo significativo para la presencia simultánea de ambas patologías, se considera que el riesgo de EM aumenta en aproximadamente un 50%, lo que puede explicar hasta un 40% del aumento de la incidencia de EM en mujeres en comparación con las mujeres series de casos de principios del siglo XX, donde la proporción de sexos era casi la misma<sup>8</sup>. Desde entonces, la proporción de sexos ha aumentado constantemente y ahora se acerca a 3: 1 (H: M)<sup>8</sup>.

Con respecto al tabaquismo, se sabe que es uno de los factores de riesgo ambientales clave para la EM<sup>8,9</sup>. Los resultados de investigaciones recientes muestran que fumar puede conducir a la metilación del ADN en las células sanguíneas periféricas de los pacientes con EM y afecta la expresión génica posterior<sup>10,11</sup>.

Existe evidencia de que un agente viral común está involucrado en la patogénesis de estas enfermedades. Aún más de 30 años después, el hallazgo en un examen post-mortem de un paciente inmunocompetente con placas de EM y glioblastoma multiforme, con evidencia de Papovavirus, es un motivo de interés<sup>12</sup>. Lo anterior sugirió que en ambos trastornos, la asociación del poliomavirus humano se presumió con el virus JC (JCV) de la familia Papovavirus con estas patologías concurrentes<sup>12,13</sup>.

El análisis por PCR reveló la presencia de virus ADN en placas desmielinizadas y dentro de ellas el tumor, mientras que la inmunohistoquímica detectó proteínas virales, antígeno T y p53, solo en los núcleos de las células neoplásicas<sup>14</sup>. Sin embargo, se observó la expresión del antígeno T, pero no de p53, en astrocitos y células neuronales de la corteza yuxtapuestas a la placa de EM<sup>15</sup>.

Por otro lado, en la década de 1990, las primeras terapias modificadoras de la enfermedad (TM) para la esclerosis múltiple (EM) fueron los fármacos inmunomoduladores (IM) inyectables, que incluían cuatro preparaciones diferentes de interferón- $\beta$  y acetato de glatiramer<sup>16</sup>. Desde el año 2000 se han utilizado más de 15 fármacos inmunosupresores (SI), con una acción más o menos específica sobre la inflamación<sup>17,18</sup>. Estos incluyen anticuerpos monoclonales dirigidos a CTL4, el receptor de integrina, el receptor de interleucina (IL) -2, CD19, CD20, CD52 y la familia de fosfato de esfingosina<sup>18</sup>.

La asociación entre la EM y el cáncer se ha investigado durante mucho tiempo, pero ha dado lugar a resultados contradictorios. Ningún estudio ha informado un aumento del riesgo de cáncer después de una exposición prolongada a la MI. Varios informes sugieren un aumento en el riesgo de cáncer entre los pacientes con EM tratados con IS como mitoxantrona, azatioprina y ciclofosfamida<sup>18</sup>.

Debido a su acción sobre el sistema inmunológico, y debido a la falta de datos disponibles a largo plazo, una advertencia especial del riesgo potencial de cáncer acompaña al uso de IS reciente como cladribina, fingolimod, natalizumab o alemtuzumab. En la mayoría de los estudios, no se han considerado factores como la dieta, el tabaquismo, la radiación solar y la terapia hormonal, todos los cuales influyen en el riesgo de cáncer<sup>19,20</sup>.

Para fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, dimetilfumarato, teriflunomida, daclizumab y ocrelizumab, los planes de gestión de riesgos descritos por las agencias reguladoras son obligatorios. Permiten la detección prospectiva de algunas señales de alerta, en particular las de un mayor riesgo de cáncer. Revisamos la evidencia actual detrás del mayor riesgo de malignidad en pacientes con EM que reciben TM y brindamos una descripción general de los que se utilizan actualmente y los que se encuentran en ensayos clínicos. Se considerarán los riesgos y beneficios conocidos de estas terapias<sup>21</sup>.

García et al, identificaron 14 casos de EM con una mediana de edad de presentación de 52 años, incluyeron melanoma en 7 (36,36%) casos, carcinoma de pulmón no microcítico en 2 (18,18%) casos, 1 caso (9,09%) cada uno de los casos. mesotelioma pleural, carcinoma de células renales y cáncer colorrectal, y no reportado en 2 (18,18%) casos. El antecedente de EM se confirmó en 8 (57,1%) casos. La mediana de tiempo hasta el inicio de los síntomas fue de 29 días con una progresión rápida de la enfermedad; dos pacientes fallecieron debido a su recaída. La mediana de tiempo para la resolución de los síntomas fue de 8 semanas. Los resultados no variaron al comparar los inhibidores de CTLA-4 y PD-1 / PD-L1<sup>22,23</sup>.

En un estudio de Moisset et al, encontraron que entre los pacientes con EM, el 7,32% había presentado alguna vez un cáncer, mientras que el 12,63% de los controles lo había hecho, lo que dio lugar a un odds ratio (OR) de arranque emparejado de 0,63; IC del 95%: 0,57-0,70<sup>25,26</sup>. Aunque solo de forma exploratoria, el uso de fármacos modificadores de la enfermedad (inmunomoduladores o inmunosupresores) no pareció aumentar este riesgo ( $p = 0,42$ ). El curso de la enfermedad tampoco afectó la prevalencia del cáncer<sup>27,28</sup>.

## **CONCLUSIONES**

El CPSNC es un factor de riesgo para el desarrollo de EM. Sin embargo, al evaluar cada uno de los factores individualmente, no parecen estar relacionados causalmente con el desarrollo de la EM después del cáncer cerebral. El género femenino resulta ser un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer después del tratamiento de la EM, siendo el cáncer de mama el tipo más frecuente, no se determinó evidencia estadísticamente significativa de una relación entre una terapia inmunomoduladora específica y el desarrollo de cáncer.

Si bien se requiere una investigación más exhaustiva, este estudio es la base para considerar que en los pacientes con cáncer de cerebro y los factores de riesgo discutidos, existe la posibilidad de presentar desmielinización en relación a la EM, por lo que es un hecho a considerar en el seguimiento de estos pacientes a medio y largo plazo.

## DIAGRAMA DE FLUJO



## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El proyecto se ajusta a las normas en materia de investigación científica en seres humanos de acuerdo a las declaraciones de Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35ª. Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983 y por la 41ª. Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989 con modificación en Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Nota de clarificación sobre el párrafo 29 añadida por la Asamblea General, Washington 2002.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, título segundo de Aspectos Éticos, artículo 17 fracción II, esta investigación se considera de riesgo mínimo.

No se requiere de consentimiento informado, dado que se trata de un estudio retrospectivo y de revisión de expedientes que no implica riesgo alguno la participación en el protocolo.

No se obtendrá ningún beneficio económico individual para los participantes, siendo únicamente de índole científica y colectiva, con los hallazgos a obtener.

Se asegura la confidencialidad de la información al encontrarse únicamente en el expediente clínico, de acceso restringido a personal de salud.

## **RECURSOS PARA EL ESTUDIO**

### **Financiamiento y Factibilidad.**

### **RECURSOS HUMANOS:**

- Investigador principal: Marlene Arbeu Reyes, Residente de 3er año de Neurología Clínica del Hospital de Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
  
- Asesor de Tesis: Dra. Brenda Bertado Cortés, Médico Adscrito al Servicio del Servicio de Neurología Clínica, del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
  
- Asesor Metodológico: Dra. Alejandra Calderón Vallejo. Médico Adscrito al servicio de Neurología, del Hospital de Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**RECURSOS FISICOS Y TECNICOS:** El Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuenta con una plataforma en línea llamada expediente clínico electrónico, así como

un área de Archivo Clínico donde se guardan los expedientes clínicos por un periodo de 5 años de acuerdo a la norma oficial del expediente clínico. .

**RECURSOS FINANCIEROS:** Propios del Instituto Mexicano del Seguro Social y del investigador principal.

**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Actividad	Marzo 2021	Abril 2021	Mayo 2021	Junio 2021	Julio 2021	Agosto 2021	Septiembre Noviembre 2021
Planteamiento de la pregunta de investigación y establecimiento de objetivos.							
Búsqueda de información							
Realización del protocolo de investigación							
Validación del protocolo e inicio de actividades de campo							
Procesamiento, tabulación e interpretación de la información							
Elaboración de resultados y conclusiones							
Publicación del estudio en revista científica							

## ANEXOS

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

<i>Nombre</i>			
	Apellido paterno	Apellido materno	Nombre (s)
<i>Fecha</i>			
	Día	Mes	Año
<i>Numero de afiliación</i>			
<i>Teléfono</i>	Clave LADA ( ) - _____		
<i>Edad</i>	_____ años	( ) menos de 35 años	( ) 35 años y más
<i>Género</i>	( ) Femenino	( ) Masculino	
<i>Tiempo transcurrido desde el diagnóstico</i>			
	_____ años		
<i>Edad de diagnostico</i>	_____ años		
<i>Tabaquismo</i>			
	( ) Si ( ) No En caso afirmativo: _____ cigarros/día _____ años		
<i>Otras enfermedades</i>	( ) Si ( ) No En caso afirmativo, mencione cual _____		
<i>Familiar de primer grado con esclerosis múltiple</i>			
	( ) Si ( ) No		
<i>Cáncer después de EM</i>	( ) Si ( ) No		
<i>EM después de cáncer</i>			
	( ) Si ( ) No		
<i>Tratamiento recibido contra cáncer</i>			
	( ) Cirugía	( ) Quimioterapia	( ) Radioterapia
<i>Terapia modificadora de la enfermedad en EM</i>			
	( ) IFN ( ) Glatiramer ( ) Mitoxantrona ( ) Fingolimod ( ) Otro		
<i>Tipo de cáncer</i>			
	( ) Cerebral primario ( ) Otro		

## BIBLIOGRAFÍA

1. Plantone, D., Renna, R., Sbardella, E., & Koudriavtseva, T. Concurrence of multiple sclerosis and brain tumors. *Frontiers in Neurology*, 2015;6, 40.
2. Bahmanyar S, Montgomery SM, Hillert J, Ekbom A, Olsson T. Cancer risk among patients with multiple sclerosis and their parents. *Neurology* (2009) 72:1170–7. doi:10.1212/01.wnl.0000345366.10455.62
3. Reagan TJ, Freiman IS. Multiple cerebral gliomas in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1973) 36:523–8. doi:10.1136/jnnp.36.4.523
4. Handel, A. E., & Ramagopalan, S. V. Multiple sclerosis and risk of cancer: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2010;81(12), 1413–1414. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.195776>
5. Bertado-Cortés, B, Villamil-Osorio L Carrera-Pineda R, Martínez-Cortés C, Guerrero-Cantera J. Características clínicas y demográficas de los pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54 Supl 2:S186-90
6. Abrishamchi, F., & Khorvash, F. Coexistence of Multiple Sclerosis and Brain Tumor: An Uncommon Diagnostic Challenge. *Advanced Biomedical Research*, 2017;6, 01.
7. Hegi ME, Diserens AC, Godard S, Dietrich PY, Regli L, Ostermann S, et al. Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase

promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clin Cancer Res* (2004) 10:1871–4. doi:10.1158/1078-0432.CCR-03-0384

8. Wang, Z., Xie, J., Wu, C., & Xiao, G. Correlation Between Smoking and Passive Smoking with Multiple Sclerosis and the Underlying Molecular Mechanisms. *Medical science monitor: international Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2019; 25, 893–902.
9. Marrie RA, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of cancer in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2015; 21(3) 294–304.  
<https://doi.org/10.1177/1352458514564489>
10. Dobson, R., & Giovannoni, G. (2018). Multiple Sclerosis - a review. *European Journal of Neurology*. doi:10.1111/ene.13819
11. Hawkes, C. H. (2012). Multiple sclerosis and risk behavior. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 1(2), 59–60. doi:10.1016/j.msard.2011.12.001
12. Ysraelit, M. C., & Correale, J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology*, 2019;156(1), 9–22.  
<https://doi.org/10.1111/imm.13004>
13. Garcia CR, Jayswal R, Adams V, Anthony LB, Villano JL. Multiple sclerosis outcomes after cancer immunotherapy. *Clin Transl Oncol*. 2019 Oct;21(10):1336-1342. doi: 10.1007/s12094-019-02060-8. Epub 2019 Feb 20. Review.

14. Nørgaard M, Veres K, Didden EM, Wormser D, Magyari M. Multiple sclerosis and cancer incidence: A Danish nationwide cohort study. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Feb;28:81-85. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.014. Epub 2018 Dec 14.
15. Lebrun C, Rocher F. Cancer Risk in Patients with Multiple Sclerosis: Potential Impact of Disease-Modifying Drugs.. *CNS Drugs*. 2018 Oct;32(10):939-949.
16. Shirani A, Wu GF, Giannini C, Cross AH. A case of oligodendroglioma and multiple sclerosis: Occam's razor or Hickam's dictum? *BMJ Case Rep*. 2018 Jun 28;2018.
17. Lu JQ, Menon S, Fong C, Lach B, Power C. Tumor-to-Lesion Metastasis: Case Report of Carcinoma Metastasis to Multiple Sclerosis Lesion. *World Neurosurg*. 2018 Aug;116:14-17.
18. Moisset X, Perié M, Pereira B, Dumont E, Lebrun-Frenay C, Lesage FX, Dutheil F, Taithe F, Clavelou P. Decreased prevalence of cancer in patients with multiple sclerosis: A case-control study. *PLoS One*. 2017 Nov 27;12(11):e0188120.
19. Ragonese P, Aridon P, Vazzoler G, Mazzola MA, Lo Re V, Lo Re M, Realmuto S, Alessi S, D'Amelio M, Savettieri G, Salemi G. Association between multiple sclerosis, cancer risk, and immunosuppressant treatment: a cohort study. *BMC Neurol*. 2017 Aug 8;17(1):155. doi: 10.1186/s12883-017-0932-0.

20. Kyritsis AP, Boussios S, Pavlidis N. Cancer specific risk in multiple sclerosis patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Feb;98:29-34. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.10.002. Epub 2015 Oct 9. Review.
21. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, Reingold SC, Cutter G. A systematic review of the incidence and prevalence of cancer in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015 Mar;21(3):294-304.
22. Brassat D. When does multiple sclerosis start? Three case reports and a review of the literature. *Rev Neurol (Paris)*. 2012 Nov;168(11):846-51. doi: 10.1016/j.neurol.2012.07.009. Epub 2012 Sep 14. Review.
23. Lebrun C, Vermersch P, Brassat D, Defer G, Rumbach L, Clavelou P, Debouverie M, de Seze J, Wiertlevsky S, Heinzlef O, Tourbah A, Fromont A, Frenay M. Cancer and multiple sclerosis in the era of disease-modifying treatments. *J Neurol*. 2011 Jul;258(7):1304-11. doi: 10.1007/s00415-011-5929-9.
24. Catalá-López F, Tobías A. [Incidence of breast cancer in women with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis of observational cohort studies]. *Rev Neurol*. 2010 Nov 1;51(9):513-9. Review. Spanish.
25. Hinnell C, Almekhlafi M, Joseph JT, Bell R, Sharma P, Furtado S. Concurrence of high-grade brainstem glioma and multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 2010 Jul;37(4):512-4. No abstract available.

26. Handel AE, Joseph A, Ramagopalan SV. Multiple sclerosis and lung cancer: an unexpected inverse association. *QJM*. 2010 Aug;103(8):625-6. doi: 10.1093/qjmed/hcq071.
27. Bahmanyar S, Montgomery SM, Hillert J, Ekbom A, Olsson T. Cancer risk among patients with multiple sclerosis and their parents. *Neurology*. 2009 Mar 31;72(13):1170-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000345366.10455.62.
28. Comi G. Multiple sclerosis: pseudotumoral forms. *Neurol Sci*. 2004 Nov;25 Suppl 4:S374-9. Review.
29. Isidori A, Caroli E, Frati A, D'Andrea G, Brogna C, Piccirilli M, Salvati M. Multiple sclerosis and gliomas. Clinical remarks on 10 cases and critical review of the literature. *J Neurosurg Sci*. 2004 Sep;48(3):129-33; discussion 133.
30. Paley RJ, Persing JA, Doctor A, Westwater JJ, Roberson JP, Edlich RF. Multiple sclerosis and brain tumor: a diagnostic challenge. *J Emerg Med*. 1989 May-Jun;7(3):241-4. Review.
31. Currie S, Urich H. Concurrence of multiple sclerosis and glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974 May;37(5):598-605.
32. Thomson, A., Horne, R., Chung, C., Marta, M., Giovannoni, G., Palace, J., & Dobson, R. (2019). Visibility and representation of women in multiple sclerosis research. *Neurology*, 92(15), 713–719. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007276>