



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad De Medicina División de
Estudios de Postgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades

“Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza”

TESIS:

**“EVALUACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDO ÚRICO EN PACIENTES CON
ESCLEROSIS MÚLTIPLE BENIGNA EN COMPARACIÓN CON OTRAS VARIEDADES
DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE”**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA**

PRESENTA:

Dr. Esteban Simental Mendía

ASESORES DE TESIS:

Dr. Luis Enrique Molina Carrión

Dr. Humberto Juárez Jiménez

Dr. en C. Luis Ernesto Simental Mendía



MÉXICO D.F. 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dr. Humberto Juárez Jiménez

Profesor Titular del Curso de Neurología Clínica/Jefe de Servicio de Neurología

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dr. Esteban Simental Mendía

Médico Residente del tercer año en la Especialidad de Neurología

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Número de Registro CLIS: R-2016-3501-16

ÍNDICE

| CONTENIDO | PÁGINA |
|------------------------------------|--------|
| I. CARÁTULA. | 1 |
| II. HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS. | 2 |
| III. ÍNDICE. | 3 |
| IV. RESUMEN. | 4 |
| V. ANTECEDENTES. | 6 |
| VI. MATERIAL Y MÉTODOS. | 13 |
| VII. RESULTADOS. | 14 |
| VIII. DISCUSIÓN. | 19 |
| IX. CONCLUSIONES | 22 |
| X. BIBLIOGRAFÍA. | 23 |
| XI. ANEXOS. | 32 |

IV. RESUMEN

“EVALUACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDO ÚRICO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE BENIGNA EN COMPARACIÓN CON OTRAS VARIEDADES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE”

INTRODUCCIÓN: Varios estudios han reportado que los pacientes con esclerosis múltiple activa (EM) presentan niveles bajos de ácido úrico, un antioxidante endógeno, en comparación con paciente con EM inactiva clínica e imagenológicamente, sin embargo no se ha establecido si la deficiencia es primaria o secundaria por su actividad eliminadora de peroxinitrito.

OBJETIVO: Evaluar si existe diferencia en los niveles séricos de AU en pacientes con EMB en comparación con otras variedades de EM

MATERIAL Y METODOS: Estudio observacional, retrospectivo y transversal analítico. Se incluyeron pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de EM de acuerdo a los criterios de McDonald 2010. Se excluyeron pacientes con comorbilidades que alteren los niveles de AU (diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática, neoplasia, gota, alcoholismo y tratamiento con diuréticos) y se asignaron en 2 grupos (pacientes con EMB y otras variedades de EM). Análisis estadístico: tendencia central y dispersión de acuerdo a distribución de la muestra. Las diferencias entre los grupos con prueba t de student y U de Mann Whitney.

RESULTADOS: Se midieron los niveles séricos de 106 pacientes con EM, se clasificaron de acuerdo a las diferentes variedades: 39 (37%) esclerosis múltiple benigna (EMB), 31 (29%) EM remitente recurrente (EMRR) y 36 (34%) EM secundaria progresiva (EMSP), al respecto aquellos con EMB exhibieron menor número de brotes, escala funcional, así como más años de evolución y niveles séricos mayores de ácido úrico en comparación con otras variedades.

CONCLUSION; Nuestro estudio demuestra la importancia de los niveles de AU como factor protector contra agentes oxidativos y su relación con la EDSS de los pacientes.

Palabras clave: esclerosis múltiple, ácido úrico, peroxinitrito.

ABSTRACT

“EVALUATION OF SERUM LEVELS OF URIC ACID IN PATIENTS WITH BENIGN MULTIPLE SCLEROSIS COMPARED WITH OTHER VARIETY OF MULTIPLE SCLEROSIS”.

INTRODUCTION: Several studies indicate that the patients with active multiple sclerosis (MS), have low serum levels of the endogenous antioxidant uric acid (UA), compared with patients with clinic and radiologically inactive, although it has not been established whether UA is primarily deficient or secondarily reduced due to its peroxynitrite scavenging activity.

OBJECTIVE: Assessing whether there is difference in serum levels of UA in patients with BMS compared to other varieties of MS.

PATIENTES AND METHODS: An observational, retrospective and cross analytic study. Patients over 16 years with a diagnosis of MS according to the McDonald criteria 2010 were included. We excluded patients with comorbidities that alter UA levels (diabetes, chronic kidney disease, liver disease, neoplasia, gout, alcoholism and treatment with diuretics). They were divided into 2 groups: patients with BMS and other varieties of MS. **Statistical analysis:** Central tendency and dispersion according to sample distribution. The differences between the groups with Mann-Whitney U test and Student t test.

RESULTS: Serums of 106 patients with MS were measured, they were classified according to different varieties: 39 (37%) Benign multiple sclerosis (BMS), 31 (29%) MS relapsing-remitting (MSRR) y 36 (34%) MS secondary progressive (SPMS), about BMS they exhibited fewer acute exacerbations, better functional level, more years of evolution and higher serum uric acid levels compared to others varieties.

CONCLUSIONS: Our study demonstrates the importance of UA levels as a protective factor against oxidative agents and their relationship with Expanded Disability Status Scale (EDSS) of patients.

Key words: multiple sclerosis, uric acid, peroxynitrite

V. Antecedentes científicos

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad más frecuente del sistema nervioso central que causa discapacidad permanente en los adultos jóvenes ⁽¹⁾. Se trata de una enfermedad crónica inflamatoria desmielinizante caracterizada por linfocitos T autoreactivos contra la mielina y, por lo tanto, también se considera autoinmune. A la fecha, se desconoce la causa específica de ésta enfermedad que probablemente tiene una génesis multifactorial ⁽²⁾.

Dado que la prevalencia de EM varía considerablemente alrededor del mundo ⁽³⁾, se clasifica en zonas de frecuencia baja (menos de 5 casos por 100,000 habitantes), intermedia (5 a 30 casos por 100,000 habitantes) y alta (más de 30 casos por 100,000 habitantes) ⁽⁴⁾. Áreas con una prevalencia muy elevada (60 casos por 100,000 habitantes) incluyen toda Europa (abarcando Rusia), sur de Canadá, norte de Estados Unidos de América, Nueva Zelanda, y sureste de Australia. Incluso en algunas de estas zonas la prevalencia es mayor a 100 casos por 100,000 habitantes, donde las Islas de Orkney presentan la tasa más alta con 300 casos por 100,000 habitantes. Las áreas geográficas con una frecuencia intermedia incluyen el sur de Estados Unidos de América, la mayor parte de Australia, países del mediterráneo, algunas zonas de Asia, algunos países de Sudamérica y la población blanca del sur de África ⁽³⁾.

Las áreas de bajo riesgo incluyen la mayoría de los países de Sudamérica, México, la mayor parte de Asia y casi toda África ⁽⁴⁾.

La mortalidad por EM es difícil de estimar debido a la escasa información reportada a nivel mundial. En Estados Unidos de América se ha estimado una mortalidad de 0.7 por cada 100,000 habitantes. El promedio de edad de muerte de los pacientes con EM es menor (58.1 años) comparado con el de otras enfermedades más frecuentes (58.1 vs 70.5 años) y, por lo tanto, la esperanza de vida esperada también es menor a causa de la EM en comparación con la población general ⁽⁵⁾.

Debido al probable origen multifactorial de la EM, parece que la susceptibilidad genética contribuye al desarrollo de la enfermedad como resultado de la exposición ambiental ⁽⁶⁾. Numerosos estudios apoyan el papel de la ubicación geográfica, el mes de nacimiento y los hábitos alimenticios durante la adolescencia sobre la regulación de genes en la incidencia de EM ⁽⁷⁾. Willer y colaboradores estimaron que el riesgo de desarrollar EM al norte del ecuador para individuos nacidos en el mes

de Mayo es 9.1% mayor al esperado, y 8.5% menor al esperado para los nacidos en Noviembre ⁽⁸⁾. Estos hallazgos sugieren que la distribución geográfica, los hábitos alimenticios y la exposición al sol podrían contribuir al desarrollo de la enfermedad. Aunque la distribución mundial de la EM parece estar relacionada con la mayor distancia del ecuador tanto hacia el norte como hacia el sur, existen algunos lugares con frecuencias desproporcionadamente altas o bajas que se encuentran fuera de esta ubicación ^(9,10).

La EM es común en regiones del norte de Europa, sin embargo, esta distribución se modifica por el lugar donde vivieron los individuos con riesgo de enfermedad durante su niñez ⁽¹¹⁾.

Estudios epidemiológicos en Francia han sustentado la importancia de la exposición solar, ya que la prevalencia de la enfermedad es significativamente mayor en áreas con baja exposición a la radiación ultravioleta ⁽¹²⁾. Así, una probable explicación de la asociación entre la incidencia de EM y la localización geográfica es el efecto de la radiación solar sobre la síntesis de vitamina D ⁽¹³⁾. Al respecto, los niveles bajos de vitamina D están asociados con un riesgo elevado de desarrollar EM, y la suplementación oral con vitamina D disminuye este riesgo ⁽¹⁴⁾. Además, se ha reportado que la deficiencia materna de vitamina D durante o previa al embarazo puede aumentar el riesgo de desarrollar EM en sus productos. Se ha reportado una mayor incidencia de la enfermedad de los nacimientos en el mes de Mayo en comparación con aquellos nacidos en noviembre, todo esto en el hemisferio norte ^(8,16). El mecanismo preciso por el cual la vitamina D promueve el inicio de la enfermedad aún se desconoce, sin embargo, estudios recientes sugieren que los receptores de vitamina D desempeñan un papel importante en la regulación de la transcripción de varios genes involucrados en el mecanismo autoinmune de la EM ⁽¹⁷⁾.

Las mujeres tienen mayor riesgo de presentar EM en comparación con los hombres (2.5:1), lo cual se debe probablemente a un efecto hormonal que predispone a las mujeres a enfermedades autoinmunes ⁽¹¹⁾.

Por otra parte, las personas que fuman tienen 1.8 veces más riesgo de presentar EM comparadas con aquellas que nunca han fumado ⁽¹⁸⁾. Es bien conocido el efecto del tabaquismo sobre el sistema inmunológico; al respecto, fumadores y ex-fumadores tienen niveles elevados de proteína C reactiva, fibrinógeno y citosinas pro-inflamatorias, las cuales pueden alterar la homeostasis de las células B y T.

Además, el óxido nítrico (NO) contenido en los cigarrillos parece causar daño mitocondrial, que genera degeneración axonal y necrosis de oligodendrocitos ⁽¹⁹⁾. Un estudio previo confirmó este hallazgo reportando que el tabaquismo está asociado con un mayor riesgo de EM y que éstos pacientes tienen 3.6 veces más probabilidad de evolucionar a una forma secundaria progresiva cuando fuman en comparación con los que nunca habían fumado ⁽²¹⁾. Lo anterior apoya el papel del tabaquismo en la patogénesis de la EM y por lo tanto la necesidad de intervenir tempranamente sobre este hábito con la finalidad de prevenir la evolución de la enfermedad a sus formas progresivas ⁽²²⁾.

Se ha documentado que la mayoría de los pacientes con EM tienen el antecedente de infección previa por el virus de Epstein-Barr (VEB) a diferencia de aquellos que no tienen la enfermedad ⁽²³⁾. De hecho la EM es muy rara en adultos que no han sido infectados anteriormente por el VEB. Los sujetos con títulos elevados de anticuerpos para el VEB tienen un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad en comparación con aquellos que presentan títulos bajos ^(24,25).

Existe evidencia sólida de que la susceptibilidad genética predispone al desarrollo de EM. Al respecto, la tasa de concordancia entre gemelos monocigóticos (31%) es 6 veces mayor a la reportada entre gemelos dicigóticos (5%) ⁽²⁶⁾. Además, se encontró que la presencia del alelo HLA-DR2 aumenta significativamente el riesgo de EM ⁽²⁷⁾.

Es posible que estos factores, además de jugar un papel importante en la aparición de la EM, también afecten su evolución. Varios estudios han identificado los factores ambientales que probablemente están involucrados en la patogénesis de la EM. Hasta la fecha, estos factores han sido estudiados independientemente, por lo que hace falta la evaluación de las posibles interacciones entre ellos ⁽²⁶⁾.

FISIOPATOLOGIA

La enfermedad comienza con un aumento en la migración de linfocitos autorreactivos a través de la barrera hematoencefálica. Se lleva a cabo una transición de la vigilancia fisiológica a una serie de defectos de regulación que permite a los linfocitos iniciar una respuesta autoinmune en el cerebro ⁽²⁸⁾.

Estudios en modelos animales han demostrado que las células T autoreactivas (CD4+ o CD8+) pueden inducir un proceso inflamatorio desmielinizante en el sistema nervioso central (SNC) apoyando la teoría que la EM está mediada por un

mecanismo autoinmune a través de uno o más antígenos localizados en la mielina del SNC ^(29, 30,31).

Las células T reactivas a la mielina de los pacientes con EM exhiben memoria o fenotipo activado, mientras que estas mismas células específicas de antígeno parecen tener un fenotipo naive en sujetos que no presentan la enfermedad ^(32, 33). Además, existen diferencias entre las citocinas producidas y los receptores específicos de quimiocinas expresados, sugiriendo que las células T reactivas a la mielina son relativamente más inflamatorias en estos pacientes ^(34, 35). Incluso las células T CD8 + específicas para mielina son más abundantes en los pacientes con EM que en aquellos con enfermedad secundaria progresiva o en personas sanas ^(34, 36).

CURSO CLÍNICO

El 80% de los pacientes debutan con un episodio agudo de localización específica (cerebro, nervio óptico, cerebelo y sus vías, tallo cerebral y medula espinal) denominado síndrome clínicamente aislado. Cuando ésta entidad se acompaña de alguna anomalía detectada en sustancia blanca por resonancia magnética en un sitio sin repercusión clínica, la probabilidad de que ocurra un segundo cuadro desmielinizante y cumpla los criterios diagnósticos de EM remitente recurrente aumenta en un 50% a dos años y 82% en 20 años de evolución de la enfermedad ⁽³⁸⁾. Eventualmente cerca del 65% de los pacientes entran en una fase secundariamente progresiva y solo un 20% muestran progresión desde un inicio. En cualquiera de estas dos situaciones, la progresión inicia a partir de los 40 años de edad ⁽³⁹⁾. La EM primaria y secundariamente progresiva se manifiestan de manera habitual por la afección de la medula espinal, pero los síndromes que se caracterizan por la disfunción del nervio óptico, cerebelo o tallo cerebral también pueden ocurrir. En relación a los niños, la EM es más frecuente en las niñas y habitualmente su forma de presentación está caracterizada por encefalopatía. En ellos la evolución hacia la fase secundaria progresiva es más lenta que en los adultos, sin embargo la presentan a una edad más temprana ⁽⁴⁰⁾. La edad promedio de la sobrevivida es alrededor de 30 años, representando una disminución de la esperanza de vida de 5 a 10 años aproximadamente ⁽⁴¹⁾.

TIPOS DE ESCLEROSIS MULTIPLE

El curso clínico de la EM es característico por la presencia de recaídas, las cuales se definen como el inicio agudo o subagudo de alguna alteración clínica del SNC que alcanza su pico máximo en días o semanas, seguido de una remisión de los signos y síntomas de forma parcial o completa. La duración mínima de un brote se considera de 24 horas ⁽⁴²⁾.

Se ha realizado una clasificación de los términos de las variedades de EM para determinar el patrón y el curso de la enfermedad:

Esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR): definido por recaídas con recuperación completa o con secuelas y déficit residual. Los periodos entre las recaídas se caracterizan por una falta de progresión de la enfermedad.

Esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP): caracterizada por un inicio de curso remitente-recurrente, seguido de una progresión incapacitante con o sin recaídas ocasionales y una recuperación mínima.

Primaria progresiva (EMPP): progresión de la enfermedad inicial sin mejoría temporal.

Esclerosis múltiple benigna (EMB): pacientes con más de 10 años de evolución de la enfermedad con una escala extendida de discapacidad <3 ^(2, 42).

La tasa de progresión clínica de la EM es variable. La escala que se emplea para clasificar discapacidad clínica es la Expanded Disability Status Scale (EDSS) de Kurtzke, que utiliza números en escala de 0-10, 0 para una exploración y función normal hasta 10 para las personas fallecidas por causa de la EM ⁽⁴²⁾.

ESCLEROSIS MULTIPLE BENIGNA

La EM se caracteriza por una progresión rápida. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes que presentan poca o nula progresión de la enfermedad y una discapacidad mínima durante muchos años posterior al diagnóstico, esta forma se conoce como esclerosis múltiple benigna. La prevalencia varía desde un 5% hasta 64% incluyendo todos los tipos de EM de acuerdo a la definición y los parámetros utilizados que se mencionan en los párrafos siguientes ⁽⁴³⁾.

McAlpine fue el primer neurólogo en describir un grupo de pacientes con EM que se caracterizaban por realizar sus actividades laborales y domésticas sin restricciones, sin embargo, después de 10 años de evolución presentaban síntomas ⁽⁴⁴⁾. En 1996, por consenso, se propuso una definición para este tipo de pacientes, considerándola

como una enfermedad en la que todo el sistema neurológico permanece completamente funcional hasta 15 años después de la aparición de la enfermedad ⁽²⁾.

La definición más ampliamente utilizada de EMB es una EDSS <3 después de 10 años del inicio de la enfermedad ⁽⁴⁵⁾. No obstante, esta definición muestra una fiabilidad baja y, además, mala respuesta a los cambios cognitivos relacionados con la enfermedad, ya que se inclina fuertemente hacia la discapacidad motora, en particular, la deambulación y no se ve afectada por la presencia o la gravedad de otros síntomas debilitantes, como la depresión, la fatiga, el dolor o el deterioro cognitivo, que también afectan la calidad de vida ⁽⁴⁶⁾.

Recientemente, algunos estudios reportaron que los pacientes con EMB tienen una probabilidad del 68 – 93% de permanecer estables después de 20 años, por lo cual han sugerido modificar la definición de EMB considerando una EDSS <2.0 después de 10 años del inicio de la enfermedad ⁽⁴⁷⁾.

Por otra parte, varios parámetros clínicos y demográficos se han propuesto como predictores asociados a un curso benigno de la EM ⁽⁴⁸⁾.

Algunos estudios que evaluaron la historia natural de la enfermedad documentaron una asociación entre el número de recaídas durante los primeros 5 años y el desarrollo subsecuente de discapacidad ^(49, 50). Además, el intervalo de tiempo prolongado entre el inicio de la enfermedad y la presentación de un segundo brote ha sido considerado como un factor pronóstico asociado a EMB ⁽⁵¹⁾. La edad de inicio temprano también se ha asociado a EMB en diversos estudios ^(43,53). Incluso los pacientes con una EDSS bajo a los 2 y 5 años después del inicio tienen una mayor probabilidad de desarrollar EMB ⁽⁵⁴⁾.

La mayoría de los estudios reportan que el inicio de la enfermedad caracterizada por una neuritis óptica o alteraciones sensitivas es indicador de un mejor pronóstico;^(43, 45, 51, 55, 56). Por el contrario, la presencia de síntomas cerebelosos, de tallo o del tracto piramidal, así como un mayor número de sistemas funcionales afectados inicialmente se asocian a un pronóstico desfavorable ⁽⁵¹⁾. Así, algunos reportes señalan que la edad de inicio temprana de la enfermedad, neuritis óptica como primer ataque, género femenino y una primera remisión por periodo prolongado se asocian con un curso benigno de la EM ⁽⁵⁰⁾. Sin embargo, otras características como el género masculino, edad de inicio >40 años, presentación inicial con brote motor, cerebeloso, alteración de los esfínteres, inicio poliregional; ataques frecuentes

dentro de los primeros 5 años; intervalo corto entre los primeros 2 ataques; y discapacidad en la EDSS 4 en corto tiempo se han asociado a un mal pronóstico ⁽⁵⁷⁾.

El ácido úrico (AU), producto final del metabolismo de las purinas, es un fuerte eliminador de peroxinitrito ⁽⁵⁸⁾. Las placas desmielinizantes en el cerebro, características de la EM, se han asociado a un daño mediado por peroxinitrito ⁽⁵⁹⁾. Incluso algunos estudios demostraron el papel que juega una producción elevada de radicales libres y la disminución de antioxidantes como factor causal de EM ⁽⁶⁰⁾.

El peroxinitrito, producto de la reacción de óxido nítrico (ON) y superóxido, es un potente oxidante ⁽⁶¹⁾, que se puede formar como parte de una respuesta inflamatoria y además puede causar una variedad de efectos tóxicos. Este producto puede ser responsable de la generación de lesiones en SNC y por lo tanto un factor de riesgo importante. Varios estudios sugieren la presencia de niveles bajos de AU sérico en pacientes con EM ^(62, 63, 64). De hecho, se ha sugerido que el AU, antioxidante importante en los humanos, protege del estrés oxidativo a nivel del SNC. Sin embargo, los niveles de AU no se han relacionado significativamente con la actividad clínica de la enfermedad, la escala EDSS y la duración de la enfermedad ⁽⁶⁴⁾. Un estudio previo reportó que los niveles de urato eran menores en los pacientes con una evolución de la EM mayor a 1 año, con una escala de discapacidad mayor (EDSS >3.5), mayor actividad de la enfermedad y un curso secundario progresivo, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ⁽⁶⁴⁾.

Hallazgos de varios estudios sugieren que los niveles bajos de AU podrían ser una característica primaria de los pacientes con EM ^(59, 65, 67). Un estudio realizado por Drulovic et al. reportó que los niveles séricos de AU se correlacionan inversamente con la actividad y duración de la enfermedad; no obstante, el papel del AU en la evolución de la EM es incierto aún ⁽⁶⁸⁾.

VI. Material y métodos

Objetivo General

Evaluar si existe diferencia en los niveles séricos de AU en pacientes con EMB en comparación con otras variedades de EM.

Objetivos específicos

- Identificar las variedades de EM
- Describir las características clínicas de los pacientes con EM
- Determinar los niveles séricos de AU en pacientes con EM
- Comparar los niveles séricos de AU entre pacientes con EMB y otras variedades de EM
- Determinar la asociación entre los niveles séricos de AU y EMB

El diseño del estudio fue observacional, retrospectivo y transversal analítico.

Criterios de inclusión

Se incluyeron hombres, y mujeres no embarazadas mayores de 16 años que contaban con el diagnóstico de EM y cumplían los criterios de McDonald 2010.

Criterios de no inclusión

Pacientes con un EDSS menor a 3 y con menos de 10 años de evolución de la enfermedad. Pacientes con las siguientes comorbilidades: diabetes, enfermedad renal, enfermedad hepática, gota, neoplasia, alcoholismo, tratamiento con diuréticos tiazídicos y/o ácido acetilsalicílico.

Criterios de exclusión

Falta del expediente clínico y/o datos incompletos

Población de estudio. Pacientes con diagnóstico de EM que fueron atendidos en el Departamento de Neurología, en la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza” entre el periodo 2001 a 2015. Posteriormente, se obtuvieron los nombres de los pacientes, después se seleccionaron los expedientes clínicos de pacientes con EM y se revisaron para recabar los datos de interés para el estudio y enseguida se incluyeron los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y no inclusión para conformar los grupos de estudio: con EMB y con otra variedad de EM. De acuerdo al diagnóstico médico establecido los sujetos fueron asignados a cualquiera de los dos grupos: grupo 1: integrado por pacientes con EMB (47 pacientes), grupo 2: integrado por pacientes con otra variedad de EM (47 pacientes)

Análisis estadístico: Los resultados se expresaron como medidas de tendencia central y dispersión (de acuerdo a la distribución de la muestra).

Las diferencias entre los grupos, para las variables numéricas se estimaron con la prueba t de Student (variables de distribución paramétrica: media y desviación estándar) para muestras independientes o U de Mann Whitney (variables de distribución no paramétrica: mediana y rango intercuartil), y para las variables cualitativas con la prueba de X^2 ($n>5$) o prueba exacta de Fisher ($n\leq 5$).

Se evaluó la asociación entre los niveles séricos de ácido úrico (variable independiente) y EMB (variable dependiente) mediante un análisis de regresión logística.

Se consideró un intervalo de confianza al 95% y un valor de $p<0.05$ para determinar la significancia estadística. La información se procesó en el paquete estadístico SPSS 15.0

VII. Resultados

Se identificaron un total de 133 pacientes con EM, de los cuales 39 (29.3%), 3 (2.2%), 51 (38.3%) y 40 (30.0%) presentaron EMB, EMPP, EMRR y EMSP, respectivamente. Posteriormente 27 sujetos fueron excluidos del análisis por datos incompletos. Finalmente, 106 pacientes fueron incluidos y asignados a los grupos de EMB (n=39, 36.8%) y otras variedades de EM (n=67, 63.2%). Sus características clínicas y bioquímicas se muestran en la Tabla 1. Al respecto, aquellos con EMB exhibieron menor número de brotes y escala EDSS, así como más años de evolución y niveles más elevados de ácido úrico en comparación con las otras variedades de EM (Gráfica 1).

La Tabla 2 presenta la población de estudio clasificada en EMB, esclerosis múltiple remitente-recurrente y esclerosis múltiple secundaria progresiva. En relación al tipo de esclerosis múltiple, los pacientes con EMB presentaron significativamente más años de evolución y menor número de brotes y escala EDSS que los que tuvieron esclerosis múltiple remitente-recurrente y esclerosis secundaria progresiva. Además, los individuos con EMB exhibieron mayores niveles séricos de ácido en comparación con los que presentaron esclerosis remitente-recurrente y esclerosis secundaria progresiva (Gráfica 2).

Finalmente, el análisis de regresión logística reveló una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de ácido úrico y EMB (OR=2.61; IC 95% 1.59 – 4.30, $p<0.001$).

Tabla 1. Características de la población de estudio n = 106

| | EMB n = 39 | Otras variedades de EM n = 67 | <i>p</i> |
|-------------------------|---------------|----------------------------------|----------|
| Edad, años | 41.6±8.6 | 40.7±10.1 | 0.639 |
| Mujeres, n (%) | 24 (61.5) | 40 (59.7) | |
| Años de evolución | 13.7±3.5 | 9.2±5.8 | <0.001 |
| Número de brotes | 2.6±0.7 | 3.3±1.0 | <0.001 |
| Escala EDSS | 1.0±0.7 | 5.9±1.3 | <0.001 |
| Glucosa, mg/dl | 89.8±10.5 | 87.8±14.7 | 0.422 |
| Urea, mg/dl | 26.7±5.4 | 26.5±8.3 | 0.871 |
| Creatinina, mg/dl | 0.7±0.1 | 0.7±0.1 | 0.518 |
| Colesterol total, mg/dl | 198.5±35.6 | 186.0±25.2 | 0.057 |
| Triglicéridos, mg/dl | 122.5±37.0 | 122.6±48.9 | 0.451* |
| Ácido úrico, mg/dl | 5.2±1.1 | 4.3±0.8 | <0.001 |

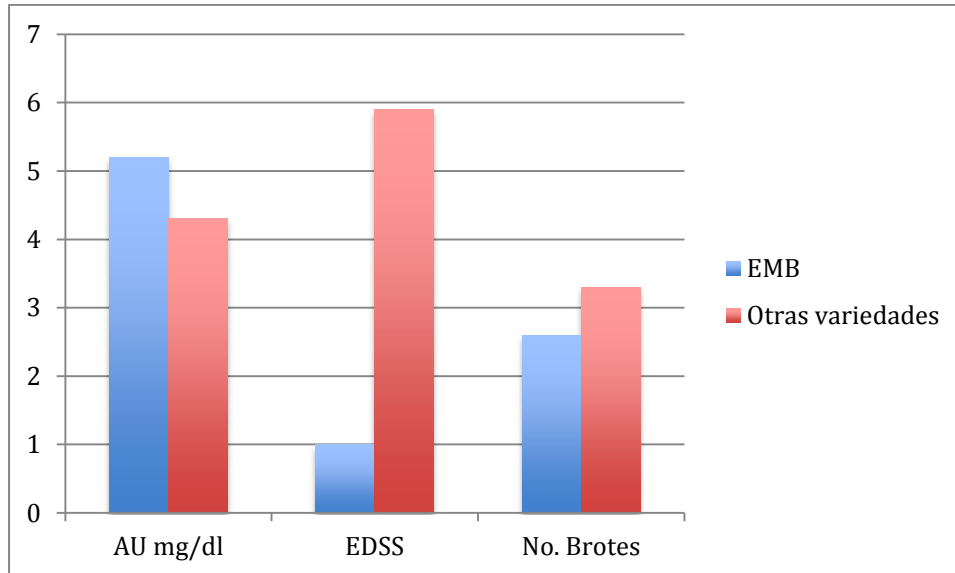
EMB, esclerosis múltiple benigna

EM, esclerosis múltiple

EDSS, Expanded Disability Status Scale

Valor de *p* estimado con la prueba U de Mann-Whitney

Gráfica 1. Niveles séricos de AU, escala de discapacidad y número de brotes en pacientes con EM.



AU, ácido úrico

EM, esclerosis múltiple

EMB, esclerosis múltiple benigna

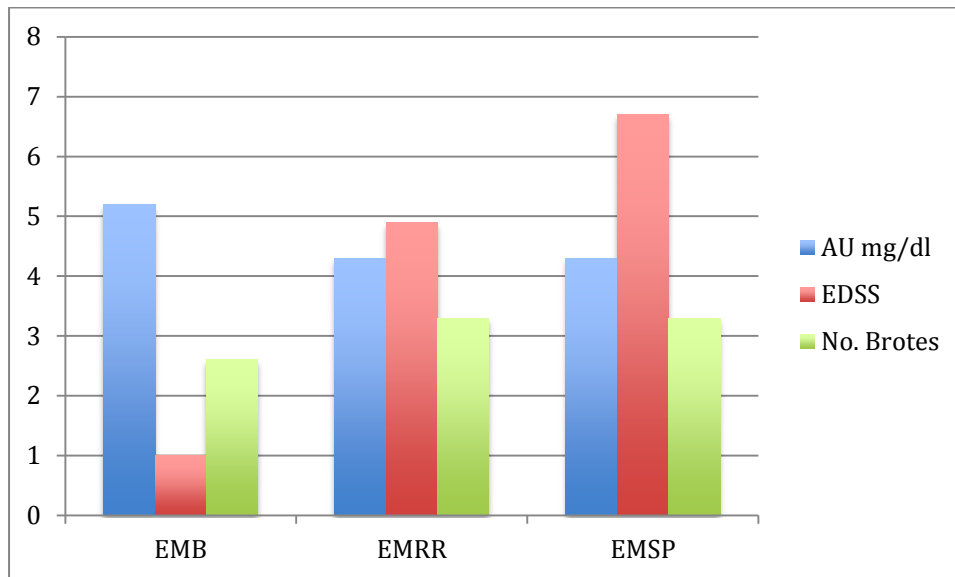
EDSS, Expanded Disability Status Scale

Tabla 2. Características de la población de estudio de acuerdo a los diferentes tipos de esclerosis múltiple

| | EMB n = 39 | EMRR n = 31 | EMSP n = 36 | <i>p</i> |
|----------------------------|---------------|----------------|----------------|----------|
| Edad, años | 41.6±8.6 | 38.9±10.1 | 42.4±10.0 | 0.307 |
| Mujeres, n (%) | 24 (61.5) | 15 (48.3) | 25 (69.4) | |
| Años de evolución | 13.7±3.5 | 8.2±5.9 | 10.2±5.5 | <0.001 |
| Número de brotes | 2.6±0.7 | 3.3±0.8 | 3.3±1.2 | 0.002 |
| Escala EDSS | 1.0±0.7 | 4.9±1.1 | 6.7±0.8 | <0.001 |
| Glucosa, mg/dl | 89.8±10.5 | 89.4±18.4 | 86.5±10.7 | 0.514 |
| Urea, mg/dl | 26.7±5.4 | 28.4±6.5 | 24.9±9.3 | 0.167 |
| Creatinina, mg/dl | 0.7±0.1 | 0.7±0.09 | 0.7±0.1 | 0.474 |
| Colesterol total, mg/dl | 198.5±35.6 | 186.6±26.9 | 185.4±24.0 | 0.112 |
| Triglicéridos, mg/dl | 122.5±37.0 | 134.6±57.9 | 112.2±37.3 | 0.123 |
| Ácido úrico, mg/dl | 5.2±1.1 | 4.3±0.6 | 4.3±1.0 | <0.001 |

EMB, esclerosis múltiple benigna
EMRR, esclerosis múltiple remitente-recurrente
EMSP, esclerosis múltiple secundaria progresiva
EDSS, Expanded Disability Status Scale
Valor de *p* estimado con ANOVA de una vía

Gráfica 2. Niveles séricos de AU, escala de discapacidad y número de brotes en pacientes con diferentes variedades de EM.



EMB, esclerosis múltiple benigna
EMRR, esclerosis múltiple remitente-recurrente
EMSP, esclerosis múltiple secundaria progresiva
EDSS, Expanded Disability Status Scale
AU, ácido úrico

VIII. Discusión

Los resultados del presente estudio sugieren que los niveles elevados de ácido úrico se asocian con EMB. Al respecto, estudios previos han señalado que el AU es una molécula que podría estar involucrada particularmente en la patogénesis de la EM⁽⁶⁹⁾. También, investigaciones epidemiológicas han señalado que los niveles séricos de AU están disminuidos en pacientes con EM⁽⁶⁴⁾, sugiriendo que el AU puede jugar un papel importante en la prevención de la neurodegeneración⁽⁷⁰⁾. De hecho, se ha postulado que las concentraciones reducidas de AU son un predictor más que una consecuencia de neurodegeneración. Por lo tanto, es plausible especular que los procesos neurodegenerativos en los pacientes con EM pueden exacerbarse debido a los niveles disminuidos de AU⁽⁷¹⁾. Incluso, también es posible que el proceso inflamatorio que acompaña a la EM conduzca al consumo de AU para combatir el exceso de radicales libres producidos resultando en la disminución de los niveles de AU⁽⁶⁸⁾. Pocos estudios han evaluado la relación entre los niveles séricos de AU y los subtipos clínicos de EM. Anteriormente, Drulovic et al. no encontraron diferencias significativas en las concentraciones de AU entre ninguna de las variedades de EM (EMRR, EMSP y EMPP); sin embargo, ellos no incluyeron la categoría de EMB⁽⁶⁸⁾. Así, hasta donde tenemos conocimiento, éste es el primer estudio en evaluar la asociación entre los niveles séricos de AU y EMB, que en comparación con la EMRR y la EMSP, presentó niveles mayores de AU pero sin alcanzar cifras de hiperuricemia. Lo anterior coincide con lo observado en pacientes con EM clínicamente inactiva quienes muestran niveles significativamente más altos en comparación con los pacientes que presentan enfermedad clínicamente activa⁽⁶⁸⁾. Estos hallazgos parecen estar relacionados con el papel del AU como un eliminador de peroxinitrito durante el proceso inflamatorio del sistema nervioso central que acompaña a la EM⁽⁶⁸⁾. No obstante, si la reducción en los niveles de AU con EM activa es una causa o consecuencia de la actividad de la enfermedad aún permanece incierto.

El peroxinitrito así como otras especies de radicales libres se encuentran involucrados en el proceso de inflamación, desmielinización y daño axonal que ocurre en la EM ⁽⁷²⁾. La producción de radicales libres puede aumentar el proceso inflamatorio y generar mayor daño tisular. Se cree que el peroxinitrito juega un papel importante en los procesos de desmielinización que ocurre en la EM por su capacidad para inducir la peroxidación lipídica de los ácidos grasos de la capa de mielina que generan los oligodendrocitos ⁽⁷³⁾. Este proceso de daño axonal por especies reactivas de oxígeno y la disminución de antioxidantes naturales del sistema nervioso central podrían explicar nuestros hallazgos en aquellos pacientes con EMRR y EMSP que exhibieron niveles más bajos de AU, relacionados a un mayor número de brotes y una EDSS mayor.

También se ha reportado una correlación inversa entre la concentración sérica de AU con la actividad y duración de la enfermedad lo cual puede explicarse por una protección inadecuada del AU contra la actividad del peroxinitrito traduciéndose en daño axonal y tisular del sistema nervioso central progresivo en la EM ⁽⁶⁸⁾. Por lo tanto, varios estudios experimentales han planteado que la elevación en los niveles de AU reducen la inflamación del sistema nervioso central y el daño tisular mediante intervenciones terapéuticas para la EM ^(65, 66). Interesantemente el tratamiento de pacientes con inosina, un precursor de AU, detuvo la progresión de EM e incluso mejoró los síntomas de algunos ⁽⁷⁵⁾. Más recientemente, Constantinescu et al. reportaron que la administración de acetato de glatiramer durante 6 meses aumentó los niveles de AU en pacientes con EM, sugiriendo un efecto benéfico de este medicamento como un eliminador natural de peroxinitrito y disminuyendo la actividad de la enfermedad ⁽⁷⁶⁾. Por lo tanto, la elevación de los niveles séricos de AU como parte del tratamiento de los pacientes con EM, ha sido propuesta debido a las propiedades neuroprotectoras del AU.

Nosotros encontramos que los pacientes con EMB, además de presentar valores significativamente mayores de AU, tuvieron un menor número de brotes, que se encuentra en relación con el curso benigno y con una menor tasa de actividad de la enfermedad, y una escala de discapacidad menor en comparación con las otras variedades. Estos resultados sugieren que niveles séricos elevados de AU podrían disminuir el proceso inflamatorio en el sistema nervioso central así como el daño

tisular generado por las especies reactivas de oxígeno lo que se traduce una menor escala de discapacidad de la enfermedad ^(65, 66, 68).

IX. Conclusiones

Los hallazgos de este estudio muestran que los niveles elevados de AU se asocian con EMB. Además, éstos pacientes presentan menor número de brotes y menor escala de discapacidad, lo que destacaría la relevancia del AU como antioxidante a nivel del sistema nervioso central. Sin embargo, todavía no se puede establecer con certeza si la modificación de las concentraciones séricas de AU ocurre de forma primaria o secundaria a la actividad de la EM. Así, nuestros resultados sugieren que el AU puede desempeñar un papel importante no solo en la patogénesis sino también en la evolución de la EM que pudiera impactar en la tasa de progresión de la EM.

X. Bibliografía

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000; 343: 938–52.
2. Lublin, F.D, Reingold, S.C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society advisory committee on clinical Trials of New Agents in multiple sclerosis. *Neurology*. 1996; 46: 907–911.
3. Weinshenker BG, Rodriguez M. Epidemiology of multiple sclerosis. Handbook of neuroepidemiology. (New York). 1994; 533-67
4. Kurtzke JF. Multiple sclerosis: changing times. *Neuroepidemiology*. 1991;10:1-8
5. Bronnum-Hansen, H., Koch-Henriksen, N., & Stenager, E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. 2004; 127: 844-850.
6. Ramagopalan S, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Múltiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potencial causal pathways. *Lance neurology*. 2010; 9:727-39
7. Handel AE, Giovannoni G, Ebers GC, Ramagopalan SV. Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6:156–166
8. Willer CJ, Dymment DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ*. 2005; 330: 120
9. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one. *Acta Neurol Scand* 1975; 51: 110–36.
10. Kurtzke JF. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 382–427

11. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, et al, for the Canadian Collaborative Study Group. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2006; **5**: 932–36
12. Vukusic S, Van Bockstael V, Gosselin S, Confavreux C. Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; **78**:707–709.
13. Acheson ED, Bachrach CA, Wright FM. Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation, and other variables. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007; **35**: 132-147.
14. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006; **296**:2832–2838.
15. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004; **62**:60–65.
16. Bayes HK, Weir CJ, O'Leary C. Timing of birth and risk of multiple sclerosis in the Scottish population. *Eur Neurol*. 2010; **63**:36–40.
17. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome Res*. 2010; **20**:1352–1360.
18. Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2003; **61**:1122–1124
19. Hersey, P.; Prendergast, D.; Edwards, A. Effects of cigarette smoking on the immune system. Follow-up studies in normal subjects after cessation of smoking. *Med. J. Aust*. 1983; **2**: 425–429.

20. Mitrovic, B.; Ignarro, L.J.; Vinters, H.V.; Akers, M.A.; Schmid, I.; Uittenbogaart, C.; Merrill, J.E. Nitric oxide induces necrotic but not apoptotic cell death in oligodendrocytes. *Neuroscience* 1995; **65**: 531–539
21. Hernan MA, Jick SS, Logroscino G, et al. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005; **128**:1461–1465
22. Brey RL. Patient page. Cigarette smoking and multiple sclerosis (MS): yet another reason to quit. *Neurology* 2003; **61**:E11–E12.
23. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol* 2007; **61**: 288–99
24. Sundstrom P, Juto P, Wadell G, et al. An altered immune response to Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology* 2004; **62**: 2277–82.
25. Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, et al. Temporal relationship between elevation of Epstein-Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA* 2005; **293**: 2496–500
26. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Ann Neurol* 1993; **33**: 281-285.
27. Jersild C, Fog T, Hansen GS, Thomsen M, Svejgaard A, Dupont B. Histocompatibility determinants in multiple sclerosis, with special reference to clinical course. *Lancet* 1973; **2**:1221-5
28. Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 2004; **199**: 971–79
29. Pettinelli CB, McFarlin DE. Adoptive transfer of experimental allergic encephalomyelitis in SJL/J mice after in vitro activation of lymph node cells by

- myelin basic protein: requirement for Lyt 1+ 2- T lymphocytes. *J Immunol* 1981;127:1420-3
30. Huseby ES, Liggitt D, Brabb T, Schnabel B, Ohlen C, Goverman J. A pathogenic role for myelin-specific CD8(+) T cells in a model for multiple sclerosis. *J Exp Med* 2001;194: 669-76.
31. Ando DG, Clayton J, Kono D, Urban JL, Sercarz EE. Encephalitogenic T cells in the B10.PL model of experimental allergic encephalomyelitis (EAE) are of the Th-1 lymphokine subtype. *Cell Immunol* 1989; 124:132-43
32. Scholz C, Patton KT, Anderson DE, Freeman GJ, Hafler DA. Expansion of autoreactive T cells in multiple sclerosis is independent of exogenous B7 costimulation. *J Immunol* 1998;160: 1532-1538.
33. Lovett-Racke AE, Trotter JL, Lauber J, Perrin PJ, June CH, Racke MK. Decreased dependence of myelin basic protein-reactive T cells on CD28-mediated costimulation in multiple sclerosis patients: a marker of activated/memory T cells. *J Clin Invest* 1998;101:725-30
34. Crawford MP, Yan SX, Ortega SB, et al. 2004. High prevalence of autoreactive, neuroantigen-specific CD8+ T cells in multiple sclerosis revealed by novel flow cytometric assay. *Blood* 2004;103: 4222-4231.
35. Kivisakk P, Mahad DJ, Callahan MK, et al. Expression of CCR7 in multiple sclerosis: implications for CNS immunity. *Ann Neurol* 2004;55:627-38
36. Zang YC, Li S, Rivera VM, et al. Increased CD8+ cytotoxic T cell responses to myelin basic protein in multiple sclerosis. *J Immunol* 2004;172: 5120-7
37. Rivera VM, et al. Increased CD8+ cytotoxic T cell responses to myelin basic protein in multiple sclerosis. *J Immunol* 2004;172: 5120-5127

38. Fisniku LK, Brex P, Altmann D, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; **131**: 808–17
39. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 2006; **129**: 595–605
40. Enoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007; **356**: 2603–13
41. Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain* 2004; **127**: 844–50
42. Daroff R, Fenichel G, Jankovic J, Mazziotta J. Neurology in clinical practice. Elsevier. 6^a edition. 2014; 1530 – 1570.
43. Ramsaransing GS and De Keyser J. Benign course in multiple sclerosis: a review. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 359–369
44. McAlpine D. The benign form of multiple sclerosis: results of long-term study. *BMJ*. 1964; 2:1029–32.
45. Thompson AJ, Hutchinson M, Brazil J, Feighery C and Martin EA. A clinical and laboratory study of benign multiple sclerosis. *Q J Med* 1986; 58: 69–80
46. Correale J, Peirano I, Benign multiple esclerosiss: a new definition of this entity is needed: *Múltiple esclerosiss journal* 2011; 73 – 80.
47. Sayao AL, Devonshire V, Tremlett H. Longitudinal follow-up of “benign” multiple sclerosis at 20 years. *Neurology*. 2007; 68:496– 500,
48. Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT, et al. Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20 year population-based follow-up study. *Ann Neurol*. 2004; 56:303–6.

49. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine S. Early clinical predictors of progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*. 2003;126:770–82,
50. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. Predictive value of the early clinical course. *Brain*. 1989; 112:1419–28.
51. Phadke JG. Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis. *Brain*. 1990; 113:1597–628.
52. Hawkins SA, McDonnell GV. Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 67:148–52.
53. Costelloe L, Thompson A, Walsh C, et al. Long-term clinical relevance of criteria for designating multiple sclerosis as benign after 10 years of disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79:1245–8.
54. Kurtzke JF, Beebe GW, Nagler B, et al. Studies on the natural history of multiple sclerosis: Early prognostic features of the alter course of the illness. *J Chronic Dis*. 1977;30:819–30
55. Ramsaransing G, Mauritis N, Zwanikken C, De Keyser J. Early prediction of a benign course of multiple sclerosis on clinical grounds: a systematic review. *Mult Scler*. 2001; 7:345–7.
56. Midgard R, Albrektsen G, Riise T, et al. Prognostic factors for survival in multiple sclerosis: a longitudinal population based study in More and Romsdal, Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 58:417–421.
57. Kantarci OH, Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23:17 – 38

58. Staub M. Uric acid as a scavenger in oxidative stress. *Orv Hetil* 1999; 140: 275-9.
59. Hooper DC, Spitsin S, Kean RB, et al. Uric acid, a natural scavenger of peroxynitrite, in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 675-80.
60. Langeman H, Kabiersch A, Newcombe J. Measurement of low-molecular weight antioxidants, uric acid, tyrosine and triptophan in plaques and white matter from patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1992; 32: 248-52
61. Radi R, Beckman JS, Bush KM, Freeman BA. Peroxynitrite induced membrane lipid peroxidation: The cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Arch Biochem Biophys* 1991; 288: 481-7
62. Spitsin S, Hooper DC, Mikheeva T, et al. Uric acid levels in patients with multiple sclerosis: Analysis in mono- and dizygotic twins, *Mult Scler* 2001; 7: 165-6.
63. Toncev G, Milicic B, Toncev S, et al. Serum uric acid levels in multiple sclerosis patients correlate with activity of disease and blood-brain barrier dysfunction. *Eur J Neurol* 2002; 9: 221-6.
64. Sotgiu S, Pugliatti M, Sanna A, et al. Serum uric acid and multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2002; 23: 183-8
65. Hooper DC, Bagasra O, Marini JC et al. Prevention of experimental allergic encephalomyelitis by targeting nitric oxide and peroxynitrite: implications for the treatment of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94:2528–2533,
66. Hooper DC, Spitsin S, Kean RB, et al. Uric acid, a natural scavenger of peroxynitrite, in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95:675–680.

67. Koprowski H, Spitsin SV, Hooper DC. Prospects for the treatment of multiple sclerosis by raising serum levels of uric acid, a scavenger of peroxynitrite. *Ann Neurol.* 2001; 49:139
68. Drulovic J, Dujmovic I, Stojisavljevic N et al. Uric acid level in sera from patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2001; 248:121–126.
69. Liu B, Shen Y, Xiao K, Tang Y, Cen L, Wei J. Serum uric acid levels in patients with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurol Res.* 2012; 34:163 – 170.
70. Maesaka JK, Wolf-Klein G, Piccione JM, Ma CM. Hypouricemia, abnormal renal tubular urate transport, and plasma natriuretic factor(s) in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 1993; 41:501-6.
71. Pu Fang, Xinyuan Li, A Double-edged Sword: Uric Acid and Neurological Disorders, *Brain disord Ther*, 2013; 2: 109 – 117.
72. Toncev G, Milicic B, Toncev S, and Samardzic G. Serum uric acid levels in multiple sclerosis patients correlate with activity of disease and blood-brain barrier dysfunction. *Eur J Neurol.* 2002; 9:221–226.
73. Van der Veen RC, Hinton DR, Incardonna F, and Hofman FM. Extensive peroxynitrite activity during progressive stages of central nervous system inflammation. *J Neuroimmunol.* 1997; 77:1–7.
74. Hooper DC, Spitsin S, Kean RB, Champion JM, Dickson GM, Chaudhry I, Koprowski H. Uric acid, a natural scavenger of peroxynitrite, in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci.* 2001; 95:675–680
75. Spitsin S, Hooper DC, Leist T, Streletz LJ, Mikheeva T, Koprowski H. Inactivation of peroxynitrite in multiple sclerosis patients after oral administration of inosine

may suggest possible approaches to therapy of the disease. *Mult Scler.* 2001; 7: 313-319.

76. Constantinescu CS, Freitag P, Kappos L. Increase in serum levels of uric acid, an endogenous anti-oxidant, under treatment with glatiramer acetate (GAA) for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1999; 104 – 8.

77. Spitsin S, Hooper DC, Mikheeva T, and Koprowski H. Uric acid levels in patients with multiple sclerosis: analysis in mono and dizygotic twins. *Mult Scler.* 2001; 7:165–166.

XI. Anexos

Escala de discapacidad de Kurtzke (EDSS)

- 0. Normal (grado 0 en todos los sistemas funcionales).

- 1. Ninguna discapacidad, signos mínimos en un sistema funcional (grado 1 en cualquier función que no sea la mental).

- 1.5 Ninguna discapacidad, pero signos mínimos en más de un sistema funcional (más de un grado 1 en cualquier función que no sea la mental).

- 2.0 Discapacidad mínima en un sistema funcional (grado 2 en uno de ellos y 0 o 1 en el resto).

- 3.0 Discapacidad mínima (dos sistemas funcionales puntuando en 2 y 0 o 1 en el resto).

- 3.0 Discapacidad moderada en un sistema funcional (un sistema funcional con puntuación de 3 y 0 o 1 en el resto) o discapacidad leve en 4 sistemas funcionales (grado 2 en 3 o 4 sistemas funcionales y 0 o 1 en el resto) aunque con plena capacidad de deambulación.

- 3.5 Plena capacidad de deambulación con discapacidad moderada en un sistema funcional (un grado 3) y grado 2 en uno o dos sistemas funcionales, grado 3 en dos sistemas funcionales o grado 2 en 5 sistemas funcionales (0 o 1 en el resto).

- 4.0. Plena capacidad de deambulación sin ayuda, autosuficiencia durante un periodo máximo de 12 horas diarias pese a una discapacidad relativamente grave de grado 4 en un sistema funcional (0 o 1 en el resto) o bien una

combinación de grados menores que exceden los límites establecidos en los puntos anteriores. Capacidad de andar unos 500 metros sin ayuda ni descanso.

4.5 Plena capacidad de deambulaci3n sin ayuda durante gran parte del d3a; capacidad de trabajar la jornada completa, no obstante presentar ciertas limitaciones para realizar una actividad plena o necesitar ayuda m3nima; caracterizado por una discapacidad relativamente grave consistente, habitualmente en grado 4 en un sistema funcional (0 o 1 en el resto) o una combinaci3n de grados menores que excedan los l3mites de los puntos anteriores. Capaz de andar unos 300 metros sin ayuda ni descanso.

5.0 Capacidad de andar unos 200 metros sin ayuda ni descanso. Discapacidad lo suficientemente grave como para afectar la actividad diaria habitual. Equivalente a un 5 en un sistema funcional y 0 o 1 en el resto, o una combinaci3n que supere las especificaciones en el punto 4.

5.5. Capacidad de andar unos 100 metros, sin ayuda ni descanso; discapacidad lo suficientemente grave como para impedir la actividad diaria habitual. (Equivalente a una grado 5 en un solo sistema funcional y 0 o 1 en el resto o una combinaci3n de grados menores que suelen superar a los del punto 4).

6.0. Necesidad de ayuda intermitente o constante unilateral (bast3n, muleta, cors3) para andar unos 100 metros con o sin descanso. (Equivalente a combinaciones de m3s de dos grados 3 en los sistemas funcionales).

6.5. Necesidad de ayuda bilateral constante (bastones, muletas o cors3) para andar unos 20 metros sin descansar. (Equivalente a combinaciones de m3s de dos grados 3 en los sistemas funcionales).

7-0. Incapaz de andar m3s de 5 metros incluso con ayuda y limitado esencialmente a permanecer en silla de ruedas; capaz de desplazarse solo en la silla de ruedas y de levantarse de ella; permanece en la silla de ruedas unas 12 horas diarias. (Equivale a combinaciones de m3s de un grado 4 en los sistemas funcionales y muy raramente a un grado 5 de la funci3n piramidal).

7.5. Incapaz de dar unos cuantos pasos; limitado a permanecer en silla de ruedas; puede necesitar ayuda para levantarse de la silla, capaz de desplazarse solo en la silla, aunque no todo el día; puede necesitar una silla de ruedas con motor. (Equivale a combinaciones de más de un grado 4 de los sistemas funcionales).

8.0. Limitado esencialmente a estar en cama o sentado o a ser trasladado en silla de ruedas, aunque puede permanecer fuera de la cama gran parte de día; capaz de realizar gran parte del aseo personal; puede utilizar las manos eficazmente. (Equivale a combinaciones grado 4 en varios sistemas).

8.5. Limitado esencialmente en cama gran parte del día; puede utilizar parcialmente las manos y realizar algunas labores de aseo personal. (Equivale a combinaciones de grado 4 en varios sistemas).

9.0 Paciente encamado y no válido; puede comunicarse y comer. (Equivale a combinaciones de grado 4 en la mayoría de los sistemas).

9.5. Paciente encamado y no válido total, incapaz de comunicarse eficazmente y de comer o deglutir. (Equivale a combinaciones de grado 4 en casi todos los sistemas).

10. Muerte por EM.

ANEXO B.

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

**“EVALUACIÓN DE LOS NIVELES SERICOS DE ACIDO URICO EN PACIENTES
CON ESCLEROSIS MULTIPLE BENIGNA EN COMPARACIÓN CON OTRAS
VARIEDADES DE ESCLEROSIS MULTIPLE”**

1) Nombre del paciente: _____ Afiliación:

_____ 2) Edad en años _____ 3) Sexo: M F 5) Teléfono:

_____ 6) Tiempo de diagnóstico de la enfermedad: _____ Meses o Años.

| Tabla de recolección | | | | | | | |
|----------------------|----------------|------|---------------------|--------------------------------|------------|-------------|-----|
| Nombre | No. afiliación | Sexo | Edad de diagnóstico | Sistema neurológico o afectado | Tabaquismo | Alcoholismo | EDS |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

| Tabla de recolección | | | | | | | | | |
|----------------------|---------|----|---|------------|-----|-----|---------------|-------------------|-------------------------|
| Ácido úrico | Glucosa | Na | K | Col. total | HDL | LDL | Triglicéridos | Proteínas totales | Tratamiento modificador |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |