



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD SIGLO XXI
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA**

***Tabaquismo y consumo de carnes rojas en pacientes con Esclerosis Múltiple
Remitente Recurrente en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional
Siglo XXI. Estudio Retrolectivo en México.***

TESIS

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

**PRESENTA ALUMNA:
Dra. Saira Sarmiento Carrasco**

**Tutor de Tesis:
Dra. Brenda Bertado Cortés**

**Investigadores Asociados:
Dra. Alejandra Calderón Vallejo
Dr. Raúl Carrera Pineda.**

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, febrero 2020.



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.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

TESISTA

Dra. Saira Sarmiento Carrasco
Médico Residente de Neurología
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI
Tel: 56276900 Ext 21506 Cel: 9512281833
Correo electrónico: sacs_imed@hotmail.com

TUTOR DE TESIS

Dra. Brenda Bertado Cortés
Médico Adscrito al Servicio de Neurología
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI
Tel: 56276900 Ext 21504
Correo electrónico: bertadobrenda@hotmail.com

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. Alejandra Calderón Vallejo
Médico Adscrito al Servicio de Neurología
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI
Tel: 56276900 Ext 21504
Correo electrónico: p53_ale@hotmail.com

Dr. Raúl Carrera Pineda
Jefe de Servicio de Neurología
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI
Tel: 56276900 Ext 21504
Correo electrónico: luarcapi@gmail.com

HOJA DE RECOLECCIÓN DE FIRMAS



DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
Jefe de la División de Educación en Salud

UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI



DOCTOR LUIS ENRIQUE AMAYA SÁNCHEZ

Profesor Titular del Curso de Especialización en Neurología

UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI



DOCTORA BRENDA BERTADO CORTÉS

Médico Adscrito al servicio de Neurología

UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL
SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA **Miércoles, 03 de julio de 2019**

Dra. ALEJANDRA CALDERON VALLEJO

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Tabaquismo y consumo de carnes rojas en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Estudio Retrospectivo en México**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional
R-2019-3601-134

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

(Firma)

IMSS
SECRETARÍA DE SALUD

1. Datos del alumno (autor)	1. Datos del alumno
Apellido paterno	Sarmiento
Apellido materno	Carrasco
Nombre	Saira
Teléfono	9512281833
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Especialidad en Neurología
Número de cuenta	516222303
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor
Apellido paterno	Bertado
Apellido materno	Cortés
Nombre	Brenda
Apellido paterno	Calderón
Apellido materno	Vallejo
Nombre	Alejandra
Apellido paterno	Carrera
Apellido materno	Pineda
Nombre	Raúl
3. Datos de la tesis	3. Datos de la tesis
Título	Tabaquismo y consumo de carnes rojas en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Estudio Retrolectivo en México.
No. de páginas	47
Año:	2019
Número de registro	R-2019-3601-134

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por haberme proporcionado la mejor educación y lecciones de vida que nunca terminarán. En especial a mi padre, por enseñarme que con esfuerzo y constancia todo se consigue. En especial a mi madre, por hacerme ver la vida diferente y siempre confiando en mis decisiones.

A mis profesores y al mismo tiempo médicos adscritos de ésta Unidad Médica, que siempre colaboraron a nuestra formación académica.

INDICE

RESUMEN.....	9
MARCO TEÓRICO.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	25
JUSTIFICACIÓN.....	26
OBJETIVO GENERAL.....	27
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
HIPÓTESIS.....	28
DISEÑO DE ESTUDIO.....	28
METODOLOGÍA.....	28
VARIABLES.....	29
PROCEDIMIENTOS.....	31
ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....	32
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	33
RECURSOS PARA EL ESTUDIO.....	34
RESULTADOS.....	35
DISCUSIONES.....	41
CONCLUSIONES.....	43

RESUMEN

TÍTULO DEL PROYECTO:

Tabaquismo y consumo de carnes rojas en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Estudio Retrolectivo en México.

Dra. Saira Sarmiento Carrasco (1) Dra. Brenda Bertado Cortés (2)
Dra. Alejandra Calderón Vallejo (2) Dr. Raúl Carrera Pineda. (3)

- (1) Residente de tercer año de Neurología, H. Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- (2) Médico Adscrito al servicio de Neurología, H. Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- (3) Jefe de servicio de Neurología, H. Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

- **Introducción:** La Esclerosis Múltiple (EM) es un trastorno inflamatorio crónico del Sistema Nervioso Central (SNC) en el cual la infiltración linfocítica focal resulta en daño de mielina y axones. Es la causa más común de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes. Se estima que en México existen más de 20 mil casos de ésta enfermedad. La EM RR se presenta en 85-90% de los pacientes, caracterizada por “brotes” o “recaídas”, definido como episodios de disfunción neurológica nueva o que empeoran y duran al menos 24hrs. en ausencia de fiebre o infección. Algunos factores ambientales que desencadenan las recaídas podrían incluir fumar cigarrillos y la dieta, por lo que surgen la siguientes preguntas de investigación: ¿Cuál es la diferencia en la frecuencia de tabaquismo en los pacientes atendidos en el “Centro Médico Nacional Siglo XXI” con diagnóstico de Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente que acuden a Admisión Continua con y sin brote?, ¿Cuál es la diferencia en la frecuencia de consumo de carnes rojas en los pacientes atendidos en el “Centro Médico Nacional Siglo XXI” con diagnóstico de Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente que acuden a Admisión Continua con y sin brote?. **Objetivo:** Determinar la frecuencia de tabaquismo y consumo de carnes rojas en los pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente con y sin brote que acuden al servicio de Admisión Continua del CMN SXXI durante el periodo de junio 2018 a junio de 2019. **Materiales y métodos: Tipo de Estudio:** Observacional, comparativo, transversal, retrolectivo. **Población de estudio:** Pacientes atendidos en la Clínica de Esclerosis Múltiple del Centro Médico Nacional Siglo XXI que acuden al Servicio de Admisión Continua durante el periodo de junio 2018 a junio de 2019. **Muestreo:** Se realizará un muestreo por conveniencia de casos consecutivos, se incluirán a todos los pacientes que sean valorados en el servicio de Admisión Continua durante el periodo de junio 2018 a junio de 2019. **Análisis estadístico:** El análisis descriptivo se realizará con media y desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos si las variables son cuantitativas o se determinaran frecuencias y porcentajes de variables cualitativas. La prueba de hipótesis se realizará con chi cuadrada o exacta de Fisher según la normalidad de los datos. Si la muestra lo permite se tratará de realizar análisis estratificado para variables confusoras. **Resultados:** Se encontró una asociación que apoya otros estudios que han encontrado que los componentes del cigarro pueden aumentar el riesgo de exacerbaciones y recaídas y que hay una relación positiva entre el tabaquismo y la producción de brotes. En relación a las carnes rojas y la esclerosis múltiple es una limitante del estudio que la recolección de los datos se hizo en forma retrospectiva y no se pudo tener un cuestionario que evaluara preguntas específicas sobre los hábitos alimenticios específicos del paciente, lo que podría explicar que no se pudiera encontrar la asociación. **Conclusiones:** Se demostró mayor asociación de brotes en los pacientes con EM y tabaquismo positivo. En este estudio no pudimos comprobar una asociación con el consumo de carnes rojas y la presencia de brote.

MARCO TEÓRICO

I. DEFINICIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es un trastorno inflamatorio crónico del Sistema Nervioso Central (SNC) en el cual la infiltración linfocítica focal resulta en daño de mielina y axones¹.

Se clasifica como Remitente-Recurrente (RR) o Progresivas basada en el curso inicial de la enfermedad¹.

La EM RR se presenta en 85-90% de los pacientes, caracterizada por “brotos” o “recaídas”, definido como episodios de disfunción neurológica nueva o que empeoran y duran al menos 24hrs. en ausencia de fiebre o infección. Los síntomas similares que ocurren en presencia de fiebre, exposición al calor o infección se denominan comúnmente pseudobrote, seguido de períodos de remisión. La recuperación de recaídas es variable y puede ser incompleta.¹

Los pacientes pueden desarrollar un curso progresivo, representando el 15% de los casos (EM Primaria o Secundaria Progresiva) con un aumento gradual en la discapacidad con o sin recaídas.²

II. EPIDEMIOLOGÍA

Es la causa más común de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes.³ Más de dos millones de personas en todo el mundo y 400,000 solo en los Estados Unidos padecen EM⁴. Prevalencia de 50-300 por cada 100 mil personas, en el año 2013.⁵ Se estima que en México existen más de 20 mil casos de esta enfermedad.⁶ La proporción entre mujeres y hombres varía entre 1.5:1 y 2.5:1. Tiene una baja incidencia en la niñez, aumenta después de la adolescencia y llega a un punto máximo de diagnóstico entre los 25 y 35 años de edad para posteriormente disminuir⁷

III. FACTORES DE RIESGO

Los factores ambientales, genéticos y epigenéticos tienen un papel causal en el desarrollo de EM.⁸

Factores de riesgo ambientales como la deficiencia de vitamina D, dieta, obesidad en los primeros años de vida y tabaquismo son parte del desarrollo de Esclerosis múltiple.⁹

De los factores genéticos y epigenéticos la región HLA del cromosoma 6 ha sido implicada, serotipo DR2 (ahora preferentemente HLA-DR15 y HLA-DR16) así como pLA DRB1*15: 01.¹⁰

Estudios de asociación de genoma han conducido a la identificación de variantes genéticas con efectos menores incluyendo genes en IL2RA e IL7RA, las dos primeras asociaciones no HLA.¹¹

Diferentes escenarios neurobiológicos potencialmente predisponen a pacientes con EM para presentar recaídas, los cuales incluyen: primeras semanas o incluso meses después de inicio de la terapia modificadora de la enfermedad (TME), o discontinuación de una TME efectiva.¹²

Algunos pacientes que utilizan tecnologías reproductivas (en particular, el uso de un liberador agonista de Hormona Gonadotropina), puede significativamente aumentar el riesgo de exacerbación de la EM en pacientes que las reciben.¹³

La asociación del estrés y trastornos del estado de ánimo con la EM muestra una correlación directa para el desarrollo de exacerbaciones, inducido por la producción de interleucina (IL) 6, IL-10 e IL-12.¹⁴

Algunos factores ambientales que desencadenan las recaídas podrían incluir fumar cigarrillos y la dieta¹⁵. Los fumadores de tabaco presentan cinco veces más probabilidad de desarrollar EM que los no fumadores. Los niveles de cianuro y su principal metabolito, tiocianato, induce desmielinización y mayor degeneración axonal. Fumar se considera un factor de riesgo modificable importante para la progresión de EM, se ha informado que puede exacerbar los síntomas¹⁶. Respecto al mecanismo por el que aumenta el riesgo de padecer la enfermedad sigue siendo desconocido en la actualidad. Entre los posibles mecanismos implicados se postulan los cambios inflamatorios en el árbol bronquial, efectos directos nocivos sobre el sistema inmune o la mayor predisposición a padecer infecciones y con ello alterar el funcionamiento del sistema inmunológico. Por lo tanto, la prevención del hábito de fumar o la suspensión del mismo asociado a las terapias habituales puede ser una forma eficaz de alterar la evolución de la discapacidad¹⁷.

Se han realizado estudios respecto a la influencia de la dieta y tabaquismo con la EM, en uno de ellos se realizó un análisis de tres etapas utilizando dos conjuntos de datos de casos y controles concluyendo el efecto nocivo de la exposición al humo de tabaco en EM.¹⁸ Otros estudios que demuestran que fumar cigarrillos es importante para determinar

la susceptibilidad de la EM pero el efecto sobre la progresión de la enfermedad es menos cierta. Se necesita más trabajo para comprender el mecanismo detrás de esta asociación y cómo fumar se integra con otros factores de riesgo establecidos.¹⁹

De la dieta hay estudios que muestran cómo la microbiota comensal podría actuar como un factor de riesgo ambiental patógeno por dirigir las respuestas inmunes hacia perfiles patógenos característicos de la EM. Se especula cómo específicamente se podrían obtener firmas de microbiomas y usarse como posibles eventos patógenos y biomarcadores para el curso clínico de la EM²⁰, así como estudios recientes sobre microbioma de la EM y los posibles mecanismos a través de los cuales el microbioma intestinal podría contribuir a la patogénesis de esta enfermedad.²¹

La microbiota intestinal sana se caracteriza por su diversidad y resiliencia. Ayuda a mantener un estado saludable en múltiples formas, incluyendo el mantenimiento de un intestino intacto, inhibición de la colonización por patógenos, regulación de la fisiología del huésped y respuestas inmunes. Desempeña un papel importante en el mantenimiento de un estado saludable para el huésped²². La perturbación de esta microbiota intestinal podría ser un importante factor ambiental en la patogenia de las enfermedades autoinmunes inflamatorias como la EM. Se ha informado que los pacientes con EM tienen disbiosis microbiana intestinal con el agotamiento de algunas y el enriquecimiento de otras bacterias. Bacteroidetes phyla Prevotella y Parabacteroides son los principales géneros disminuidos en pacientes con EM remitente recurrente, comparados con personas sanas. Sin embargo, la importancia de las bacterias intestinales que muestran una abundancia mayor o menor en la EM no está clara²³. La microbiota ha emergido como otro medio para desencadenar la presencia de brotes de EM. Alteraciones de ésta se han estudiado y se plantea como esencial para desencadenar la desmielinización autoinmune, modular el sistema

inmunitario del huésped, alterar la integridad y la función de barreras biológicas como la barrera hematoencefálica. La disbiosis ha sido reconocida como una característica consistente durante el curso clínico de la EM y la microbiota relacionada con la EM se está dilucidando progresivamente.²⁴

La dieta ha sido investigada como un posible factor de riesgo para la EM durante las últimas cinco décadas. Estudios epidemiológicos poblacionales sugirieron una asociación entre la incidencia de EM y la ingesta de grasa saturada de origen animal.^{25,26}

Se ha demostrado que la vitamina B12 es necesaria para crear las vainas de mielina que aíslan los axones en el cerebro, las mismas estructuras que se alteran en pacientes con EM. Sin embargo, no existe una correlación precisa entre la deficiencia de vitamina B12 y la esclerosis múltiple.²⁷

La ingesta dietética de ácidos grasos saturados puede alterar la estabilidad de la mielina, lo que lleva a una mayor susceptibilidad a desmielinización. Aunque no ha sido probado, parece plausible abogar por una dieta baja en grasa como otros beneficios para disminuir la recaída de la enfermedad. La "dieta Swank" baja en grasa se ha sugerido para retrasar la progresión de la EM.²⁸

Las infecciones pueden imitar las recaídas y causar pseudo-exacerbaciones. Los patógenos que pueden predisponer al desarrollo de éstas incluyen bacterias (como la neumonía por *Mycoplasma*, neumonía por *Chlamydia* y *Staphylococcus*), virus (como el virus de Epstein-Barr (EBV) y el virus del herpes humano tipo 6), familias de retrovirus endógenos humanos y los protozoos *Acanthamoeba castellanii*.²⁹

Específicamente, las enterotoxinas producidas por *Staphylococcus aureus* funcionan como superantígenos y pueden activar las células CD4 para atacar a la proteína básica de la mielina.³⁰

Los virus del herpes y los retrovirus endógenos humanos se expresan en mayores cantidades en la superficie de las células B y los monocitos en pacientes con EM activa, y la expresión de estas proteínas puede estar asociada con la exacerbación de la enfermedad.³¹

El fenotipo de recaída tiende a asociarse con las características demográficas y clínicas, y con la recurrencia sintomática común. Mientras que las visuales, las del tronco cerebral y las reacciones sensitivas tienden a ocurrir con mayor frecuencia en las enfermedades tempranas, la recaída piramidal, del esfínter y del cerebelo fueron más comunes en etapas más avanzadas de la enfermedad y en los tipos más progresivos. Se ha observado que las pacientes tenían síntomas sensitivos o visuales con mayor frecuencia; Los hombres se presentaron con más frecuencia con recaídas piramidales, del tronco encefálico y cerebelosas. El fenotipo de recaída anterior tiende a predecir recaídas futuras más comunes. Las recaídas sensitivas, visuales y del tronco encefálico tienden a recuperarse mejor que otros fenotipos de recaída. La severidad de la recaída aumentó y la capacidad de recuperación disminuyó con la edad o la enfermedad más avanzada. Se observó que las pacientes en general están predispuestas a una mayor actividad de recaída que los hombres. La disminución en la actividad de recaída a lo largo del tiempo está más relacionada con la edad del paciente que con la duración de la enfermedad.³²

IV. FISIOPATOLOGÍA

La patología de la esclerosis múltiple se caracteriza por áreas desmielinizadas confluentes en la sustancia blanca y gris del cerebro y la médula espinal que se denominan placas o lesiones y que indican una pérdida de vainas de mielina y oligodendrocitos.

Las áreas desmielinizadas en la sustancia blanca se pueden reparar parcialmente con remielinización. La inflamación está presente en todas las etapas de la EM, pero es más pronunciada en las fases agudas que en las fases crónicas.

Las respuestas inmunitarias patógenas al SNC se pueden iniciar de dos maneras: primero, la hipótesis del SNC del modelo intrínseco de que el evento inicial se lleva a cabo en el SNC, lo que lleva a la liberación de antígenos del SNC a la periferia. En el contexto de un entorno proinflamatorio, se genera una respuesta autoinmune que finalmente se dirige al SNC. En segundo lugar, en contraste, el modelo extrínseco del SNC. Los estudios genéticos y patológicos apuntan hacia el sistema inmune adaptativo, que consiste en células T y Las células B, como un actor clave.^{33,34}

La activación microglial temprana podría ser uno de los eventos iniciales en el desarrollo de lesiones de EM. Cuando se activan, éstas células podrían contribuir a la patología de la enfermedad a través de varios mecanismos posibles, incluyendo la secreción de las citocinas proinflamatorias, quimioquinas, radicales libres, y mayor liberación de glutamato. Durante la fase progresiva de la enfermedad, la contribución del sistema inmune periférico disminuye.

Los sellos de la patología de la EM son: Pérdida axonal o neuronal, desmielinización y gliosis astrocítica.

Entre estas características neuropatológicas, pérdida axonal o neuronal (conocida como neurodegeneración) es particularmente relevante porque es el principal mecanismo

subyacente de la discapacidad clínica permanente. La pérdida axonal ocurre agudamente en nuevas lesiones inflamatorias, pero también más lentamente con el tiempo.³⁵

Las recaídas dependen de la ubicación de la región del SNC afectada por las lesiones desmielinizantes inflamatorias agudas y la extensión del proceso inflamatorio.

Los síntomas que se observan con frecuencia pueden estar relacionados con la inflamación aguda. Pueden incluir varias combinaciones como trastornos visuales, motrices, déficits sensoriales, disfunciones de coordinación y equilibrio, y alteraciones cognitivas³⁶

Entre las presentaciones clínicas raras de exacerbación de EM cabe mencionar: síndrome de piernas inquietas³⁷ disartria paroxística³⁸ y crisis jacksoniana,³⁹. Además de los trastornos cardiovasculares.

FENOTIPOS

Síndrome Clínico Aislado: Un episodio clínico monofásico, con síntomas y hallazgos objetivos que reflejan un evento desmielinizante inflamatorio unifocal o multifocal en el SNC, se desarrolla en forma aguda o subaguda, con una duración de al menos 24 h, con o sin recuperación completa, y en ausencia de fiebre o infección, en un paciente que no se conoce con diagnóstico de EM.⁴⁰

Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente: caracterizada por recaídas con periodos de estabilidad neurológica entre episodios.⁴¹

Esclerosis Múltiple Progresiva: caracterizado por un aumento constante de discapacidad neurológica objetivamente documentada, independiente de recaídas, fluctuaciones, períodos de estabilidad, y superpuestos. De las cuales derivan:

Esclerosis múltiple primaria progresiva (un curso progresivo desde el inicio de la enfermedad) y secundaria progresiva (un curso progresivo después de curso inicial de recaídas-remisiones).⁴¹

Activa: Presencia de dos o más brotes o un brote severo durante un año “ y /o” nueva lesión en T1 con contraste o nuevas lesiones hiperintensas en T2. o aumento en el tamaño.⁴¹

Empeoramiento: Incremento en la discapacidad (aumento en EDSS) secundario a brotes clínicos con resolución incompleta.⁴¹

Progresión: Incremento objetivo, documentado y continuo de la discapacidad neurológica sin recuperación. Se usa dicho término exclusivamente en formas progresivas

41

V. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de esclerosis múltiple se basa en la integración de hallazgos clínicos, de imagen y de laboratorio.

Existen los “criterios de McDonald”, los cuales han evolucionado a medida que la tecnología ha mejorado, los más recientes son los de la revisión de 2017.

Los síntomas clínicos dependen de qué parte del sistema nervioso central se ve afectada por las placas desmielinizantes. Los nervios ópticos, la médula espinal y el tronco cerebral se ven afectados con frecuencia.

Se pueden presentar una multitud de síntomas diferentes, que incluyen pérdida sensorial y parestesias, debilidad motora, disfunción de la vejiga y el intestino, ataxia y diplopía. La neuritis óptica es un síntoma de presentación frecuente y causa dolor que se ve agravado por el movimiento ocular y la discapacidad visual. La disfunción motora y la espasticidad se ven con frecuencia más adelante en el curso de la enfermedad.⁴²

Dos epónimos han sido asociados particularmente con la EM. El fenómeno de Uthoff es la tendencia de los síntomas de la esclerosis múltiple a empeorar temporalmente con el calor, y el fenómeno de Lhermitte es el término utilizado para describir la parestesia en las extremidades al flexionar el cuello.

Existen presentaciones atípicas o banderas rojas, como son: neuritis óptica bilateral o neuritis óptica unilateral con una pobre recuperación visual, parálisis completa de la mirada u oftalmoparesia fluctuante, náuseas, vómitos o singulto intratable, mielopatía transversa completa, encefalopatía, cefalea, fatiga aislada o síntomas constitucionales.⁴³

En la RM se encuentran lesiones hiperintensas en T2 localizadas a nivel: periventricular, yuxtacorticales o corticales, infratentoriales y médula espinal; en T1 encontramos “hoyos negros”; el 80 al 90% de los pacientes con EM presentan lesiones medulares principalmente a nivel cervical ⁴⁴.

En caso de duda diagnóstica o en la presencia del primer episodio clínico se sugiere realizar toma de LCR con determinación de bandas oligoclonales presentes en SNC y no en suero; son de dos tipos: IgG en el 95% de los pacientes e IgM en el 40% indicativa ésta última de peor pronóstico y progresión ⁴⁵.

Criterios de McDonald 2017

Número de ataques clínicos	Número de eventos clínicos con evidencia objetiva	Acción necesaria para diagnóstico de EM
Dos o más	Dos o más	Ninguna
Dos o más	Uno	Diseminación en espacio
Uno	Dos o más	Diseminación en tiempo
Uno	Uno	Diseminación en espacio "y" Diseminación en tiempo

Basada en Thompson, A et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018; 17: 162- 173.

Diseminación en espacio: una o más lesiones en 2 o más de las siguientes localizaciones: cortical o yuxtacortical, periventricular, infratentorial o médula espinal. ⁴⁶

Diseminación en tiempo: lesiones (sintomáticas o asintomáticas) captantes y no captantes de contraste de manera simultánea "o" incremento en el número de lesiones en ponderación T2 "o" presencia de bandas oligoclonales positivas. ⁴⁷

VI. DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

	Manifestaciones clínicas	Manifestaciones por RM	Examen sanguíneo y hallazgos en LCR
Encefalomiелitis diseminada aguda	Neuritis óptica, especialmente bilateral o con pobre recuperación visual; mielitis transversa; náuseas y vómitos intratables; espasmos tónicos paroxísticos	Lesiones del nervio óptico longitudinalmente extensas (involucrando > 50% del nervio óptico) con o sin extensión en el quiasma óptico; lesiones cerebrales en diencefalo, cerebro medio dorsal o periependimario. regiones; mejora tipo nube; longitudinalmente Lesiones extensas de la médula espinal que se extienden sobre tres o más segmentos vertebrales	Pleocitosis leve del LCR a veces con neutrófilos o eosinófilos; Bandas oligoclonales (BOC) presentes en el 20% de los pacientes
Neurosarcoidosis	Neuropatía óptica y mielopatía; parálisis facial; recaída temprana después de suspender esteroides; con o sin participación sistémica	Reforzamiento meníngeo; reforzamiento de la vaina óptica nerviosa; reforzamiento nodular persistente dentro de las lesiones; hipertrofia de glándulas lagrimales.	BOC a veces presentes; Enzima convertidora de angiotensina elevada en LCR (no sensible o específico para la neurosarcoidosis)

Vasculitis de SNC (primaria o secundaria)	Cefalea; síndromes agudos del SNC incluyendo hemiparesia y ataxia; deterioro cognitivo temprano, discapacidad; con o sin manifestaciones sistémicas.	Lesiones puntiformes o mayores en la sustancia gris y blanca. Evidencia de microhemorragias.	Algunas veces presencia de BOC
Síndrome de Susac	Encefalopatía, disminución de agudeza visual, hipoacusia	Lesiones en "bola de nieve" en el cuerpo caloso asociadas, con difusión restringida en la fase aguda y luego hipointensidad en T1.	BOC usualmente ausentes
CADASIL	La migraña, especialmente con aura prolongada; hemiparesia aguda recurrente y otros síndromes vasculares; alteraciones neuropsiquiátricas; demencia	Anormalidades extensas de la materia blanca; prominente afectación de los polos temporales y cápsula externa.	BOC ausentes
Tejido conectivo trastornos (sistémicos lupus eritematoso, Síndrome de Sjogren, antifosfolípido síndrome)	Neuritis óptica longitudinalmente extensa, mielitis transversa; implicación sistémica; aborto recurrente, trombosis (síndrome antifosfolípido)	Variable	BOC usualmente ausentes
Enfermedad de Behçet	Síndrome del tronco encefálico; mielopatía (raro); ulceración oral y genital; inflamación intraocular	Lesiones en aumento en forma de masa, predilección por la Cerebro medio, tálamo y cápsulas internas	Pleocitosis significativa (globulos blancos > 50 células por cm ³), o neutrófilos predominantes; BOC usualmente ausentes
CLIPPERS	Ataxia subaguda, doble visión y dificultad habla; recaída temprana después de dejar de esteroides	Lesiones puntiformes de gadolinio en el interior del tronco cerebral y cerebelo; con o sin lesiones en los ganglios basales, sustancia blanca supratentorial, y médula espinal	BOC usualmente presentes
Neuropatía óptica ó Hereditaria de Leber	Neuropatías ópticas recurrentes bilaterales con mala recuperación visual; más común en hombres que en mujeres	Normal o puede mostrar lesiones en sustancia blanca. (Enfermedad de Harding)	BOC ausentes
Mielopatía nutricional (por deficiencia de vitamina B12 o deficiencia de cobre)	Mielopatía subaguda progresiva o mieloneuropatía; atrofia óptica (deficiencia severa de B12) anemia o pancitopenia	Hiperintensidad en T2 del cordón cervical superior que afecta clásicamente a las columnas posteriores; resonancia magnética cerebral normal	BOC ausentes
Esclerosis lateral primaria (o síndrome de neurona motora superior)	Cuadriparesia o hemiparesia espástica; con o sin afectación bulbar con o sin desarrollo de	Cuadriparesia o hemiparesia espástica, con o sin afectación bulbar, con o sin	Resonancia magnética normal o con hiperintensidad en T2 en el tracto corticoespinal

	signos de la neurona motora inferior	desarrollo de signos de la neurona motora inferior	
Leucodistrofias: adrenomieloneuropatía; Enfermedad de Krabbe; Enfermedad de Alexander enfermedad; leucoencefalopatía hereditaria difusa	Mielopatía progresiva, adrenomieloneuropatía, enfermedad de Krabbe; síntomas bulbares, ataxia de Alexander, deterioro cognitivo temprano, leucoencefalopatía difusa con esferoides axonales.	Altamente variable; hiperintensidad en T2 difusa, simétrica, fibras U, subcorticales; con predominio de hemisferio posterior, médula espinal, RM normal o con atrofia.	BOC ausentes
Ataxia espinocerebelosa	Ataxia cerebelosa progresiva, con o sin síntomas neurológicos ni antecedentes familiares de ésta	Temprano, prominente cerebeloso, atrofia	BOC ausentes

Obtenido de Thompson A, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162- 173.

VII. TRATAMIENTO

Se han aprobado varios tratamientos modificadores de la enfermedad para pacientes con EM remitente recurrente.

En general, los tratamientos son dirigidos a la neuroinflamación, y podrían tener un efecto indirecto sobre la neurodegeneración; Sólo un tratamiento modificador de la enfermedad (ocrelizumab) ha demostrado que frena la progresión en pacientes con EM primaria progresiva. Debido a la escasez de ensayos directos, las comparaciones entre la efectividad de los tratamientos modificadores de la enfermedad se limitan a metaanálisis, estudios observacionales⁴⁸ estudios de cohortes⁴⁹ y ensayos clínicos independientes. La alta eficacia de los nuevos medicamentos ha llevado al concepto de no hay evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA) en ensayos clínicos. Se define como: ausencia de recaídas, de progresión de la discapacidad, y de lesiones activas por RM.⁵⁰ NEDA podría convertirse en un objetivo en la clínica práctica.

La estrategia de escalado consiste en comenzar con tratamiento de primera línea (un medicamento moderadamente eficaz) y escalando a una más efectiva (pero potencialmente menos segura y más cara) en casos de recaídas continuas.

Natalizumab, así como otros modificadores de la enfermedad están asociados con leucoencefalopatía multifocal progresiva⁵¹, causada por la reactivación del virus JC o infección de novo. El riesgo de desarrollar dicha enfermedad en pacientes en estos pacientes se estima sobre la base de la presencia de anticuerpos anti-virus JC, uso previo de inmunosupresores, y duración del tratamiento con natalizumab⁵².

Ocrelizumab, rituximab, dimetilfumarato y fingolimod también se han asociado con LMP⁴⁷. Datos a largo plazo sobre seguridad y conveniencia para el paciente de rituximab están disponibles porque ha sido utilizado anteriormente para tratar la artritis reumatoide y neoplasias hematológicas. Ha demostrado desde entonces tener un efecto sobre las lesiones inflamatorias de RM y recaídas clínicas en recidivas remitentes de esclerosis múltiple, y en un subgrupo de pacientes con enfermedad primaria progresiva.⁵³

La eficacia de ocrelizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido a la superposición de CD20 demostró en ensayos de fase 3 efectividad en EM RR y primaria progresiva y fue el primer agente con licencia para tratamiento de la esclerosis múltiple primaria progresiva.⁵⁴

Otro medicamento aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple muy activa es la cladribina.

Los ensayos clínicos⁵⁵ han demostrado que la cladribina puede retrasar la conversión.

La disponibilidad de TME tiende a ser mejor en los países de altos ingresos, en comparación con los países de ingresos medios y bajos.

La accesibilidad no es homogénea incluso en países donde los tratamientos que modifican la enfermedad están disponibles a través de esquemas financiados por el gobierno.⁵⁶

TRATAMIENTO DE LOS BROTES O RECAÍDAS

El objetivo del tratamiento de recaída es acelerar la recuperación clínica, ya que no tiene efecto en el pronóstico a largo plazo. El foco principal de la investigación ha sido evaluar si los esteroides orales tienen el mismo efecto que los esteroides intravenosos para el tratamiento agudo.

Se han realizado estudios de referencia, multicéntricos, doble ciego, aleatorizados, controlados, que demostraron que la metilprednisolona oral (500 mg al día durante 5 días) no fue inferior a la intravenosa metilprednisolona (1000 mg, una vez al día durante 3 o 5 días).

Estos hallazgos podrían permitir a más pacientes acceder a esteroides más rápidamente, y de una manera más cómoda.⁵⁷

En los casos de recaída de esclerosis múltiple resistente a esteroides, después de un segundo curso de dosis altas de metilprednisolona intravenosa, la intervención común es el intercambio de plasma (PLEX)⁵⁷ lo que conduce a una respuesta positiva en el 72% de los pacientes.⁵⁸

Para el manejo sintomático existen diversos medicamentos:

	Tratamiento farmacológico	Tratamiento no farmacológico
Espasticidad	Para la espasticidad generalizada: primera línea: baclofeno, tizanidina, gabapentina (especialmente para	Ejercicio, fisioterapia, hidroterapia

	espasmos asociados); segunda línea: dantroleno, diazepam y clonazepam; tercera línea: agregar cannabidiol o tetrahidrocannabinol; y cuarta línea: bomba de baclofeno, Inyecciones de fenol. Para la espasticidad focal: inyecciones de toxina botulínica, inyecciones de fenol	
Fatiga	Amantadina, modafinilo y fampridina (no aprobados para la fatiga por esclerosis múltiple)	Terapia cognitiva conductual, terapia ocupacional, Ejercicio aeróbico.
Deambulaci3n alterada	Fampridina (los pacientes con respuestas farmacol3gicas iniciales deficientes pueden mostrar una respuesta despu3s de tratamiento a largo plazo)	Ejercicio, fisioterapia
Ataxia y temblor	Propranolol, clonazepam, levetiracetam, isoniazida (limitada por efectos secundarios), toxina botulínica	Fisioterapia, intervenci3n quirúrgica en casos selectos.
Disfunci3n vesical	vejiga hiperactiva: oxibutinina, tolterodina, solifenacina, aerosol de desmopresina (si es nicturia), toxina botulínica A intravesical e inyecci3n de esfínter, cannabinoides, mirabegron, capsaicina intravesicular	Estimulaci3n del nervio tibial y neuromodulaci3n sacra (como alternativa a la toxina botulínica A, cuando el tratamiento antimuscarínico no es eficaz o tolerado), autocateterizaci3n intermitente y catéter suprapúbico (si hay dificultad en el vaciado), intervenciones quirúrgicas (si fallan las medidas conservadoras)
Disfunci3n sexual	Primera línea: sildenafil; segunda línea: alprostadil intrauretral	Terapia cognitiva y conductual (si es depresi3n subyacente), fisioterapia de piso pélvico (sola o combinada con electroestimulaci3n o estimulaci3n transcutánea del nervio tibial)
Disfunci3n intestinal	Para el estreñimiento: laxantes, estimulantes rectales (supositorios, enemas), irrigaci3n transanal	Para el estreñimiento: fisioterapia, aumentar nivel de ejercicio, masaje abdominal, reentrenamiento biofeedback. Para la incontinencia: Fisioterapia del piso pélvico, reentrenamiento con biorretroalimentaci3n, enemas o irrigaci3n rectal. (cuando la incontinencia es causada por impactaci3n fecal), cirugía: (esfinteroplastia, estimulaci3n del nervio sacro, estimulaci3n del nervio tibial, terapia de calor endosc3pica, esfínter artificial, colostomía.
Depresi3n y labilidad emocional	Antidepresivos (ISRS o IRSN), amitriptilina para la labilidad emocional, dextrometorfano y quinidina para los sntomas pseudobulbares.	Terapia cognitiva y del comportamiento
Alteraciones visuales	Primera línea: gabapentina; segunda línea: memantina	ninguno

Dolor	Para el dolor neuropático: primera línea: amitriptilina, duloxetina, gabapentina, pregabalina; Segunda línea: tramadol, crema de capsaicina (si está localizada). Para la neuralgia del trigémino: primera línea: carbamazepina, oxcarbazepina; segunda línea: lamotrigina, gabapentina, pregabalina, baclofeno Para el dolor musculoesquelético: analgesia común, baclofeno (si es espasticidad)	Fisioterapia, procedimientos quirúrgicos para la neuralgia del trigémino.
-------	---	---

Obtenido de: **Multiple Sclerosis**. Alan J Thompson, Sergio E Baranzini, Jeroen Geurts, Bernhard Hemmer, Olga Ciccarelli.

Institute of Neurology, London. The Lancet. **March 22, 2018**

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Esclerosis Múltiple es la causa más común de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes. Se clasifica como Remitente-Recurrente (RR) o Progresivas basada en el curso inicial de la enfermedad. La EM RR se presenta en 85-90% de los pacientes. Más de dos millones de personas en todo el mundo y 400,000 solo en los Estados Unidos padecen EM. Incidencia entre 15 y 18 por cada 100 mil habitantes. Se estima que en México existen más de 20 mil casos de ésta enfermedad.

Diferentes factores se asocian a la predisposición de brotes: interrupción de una terapia modificadora de la enfermedad previamente efectiva, tecnología de reproducción asistida, estrés, trastornos del estado de ánimo y algunos factores ambientales como tabaquismo y la dieta, sobre todo la ingesta de origen animal.

La disminución en la actividad de brotes, la remisión completa o el déficit residual posterior a éstos están relacionados con el pronóstico de la enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En pacientes atendidos en el “Centro Médico Nacional Siglo XXI” con diagnóstico de Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente según la revisión 2017 de Criterios de McDonald:

- A.** ¿Cuál es la diferencia en la frecuencia de tabaquismo de aquellos que acuden a Admisión Continua con y sin brote?
- B.** ¿Cuál es la diferencia en el consumo de carne roja en aquellos que acuden a Admisión Continua con y sin brote?

JUSTIFICACIÓN

Aún no se han esclarecido completamente los factores asociados a la presencia de brotes de Esclerosis Múltiple.

Los brotes reflejan la actividad inflamatoria o la reactivación de lesiones desmielinizantes previas, además de afectar física y psicológicamente al paciente. La imprevisibilidad de estas exacerbaciones complica el impacto potencial en la calidad de vida, capacidad funcional e incremento costo-económico de éstos.

Algunas investigaciones previas reportan que el tabaquismo y la dieta pueden asociarse a la mayor presencia de brotes, los resultados del presente estudio contribuirán a ampliar la información sobre dicho rubro, además de generar nuevas hipótesis al explorar diferencias en las dietas y hábitos de pacientes con y sin brotes.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de tabaquismo y consumo de carnes rojas en los pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente con y sin brote que acudan al servicio de Admisión Continua del CMN SXXI durante el periodo de junio 2018 a junio de 2019.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar si existe asociación y la magnitud de la misma entre la frecuencia de tabaquismo y la presencia de brotes en la población de estudio.
2. Determinar si existe asociación y la magnitud de la misma entre la frecuencia de consumo de carnes rojas y la presencia de brotes en la población de estudio.

HIPÓTESIS

- A. La frecuencia de tabaquismo será mayor en pacientes con brote.
- B. La frecuencia de consumo de carnes rojas será mayor en pacientes con brote.

DISEÑO DE ESTUDIO

TIPO DE ESTUDIO POR LA MANIOBRA: OBSERVACIONAL

TIPO DE ESTUDIO POR EL NUMERO DE MEDICIONES: TRANSVERSAL

**TIPO DE ESTUDIO POR LA RECOLECCION DE DATOS Y DIRECCION DE ESTUDIO:
RETROLECTIVO**

TIPO DE ESTUDIO POR EL NUMERO DE GRUPOS: COMPARATIVO.

METODOLOGÍA

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes atendidos en la Clínica de Esclerosis Múltiple del Centro Médico Nacional Siglo XXI que acuden al Servicio de Admisión Continua durante el periodo de junio 2018 a junio de 2019.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente
- Pacientes del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI de junio 2018 a junio 2019 que acudan al Servicio de Admisión Continua y acepten participar en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con esclerosis múltiple progresiva ya sea primaria o secundaria progresiva
- Pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente que no se cuenten con datos completos de las variables de interés.
- Que no acepten participar en el estudio.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se realizará un muestreo por conveniencia de casos consecutivos, se incluirán a todos los pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente que sean valorados en el servicio de Admisión Continua del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI durante el periodo de junio 2018 a junio de 2019.

VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Número de años desde el nacimiento hasta el momento de entrar al estudio	Número de años corroborado con el expediente clínico e interrogado al paciente	Cualitativa dicotómica	Menores de 35 años De 35 años o mayores

Género	Estado biológico que incluye caracteres primarios y secundarios que distingue entre hombre y mujer	Fenotipo clínico del paciente	Cualitativa dicotómica	Hombre Mujer
Número de Brotes	Síntoma neurológico no presentado previamente con duración mayor de 24 horas en ausencia de infección y que ocasione una disfunción neurológica	Disfunción neurológica que ocasione incremento en el EDSS	Cuantitativa discreta	1 a 2 3 a 4 5 o más
Tipo de brote	Severidad del brote clínico de acuerdo al incremento en el EDSS	Leve: incremento 0.5 en EDSS Moderado: incremento de 1 punto en EDSS Severo: incremento de 2 puntos en EDSS	Cualitativa ordinal	Leve Moderado Severo
Tabaquismo	Consumo del tabaco, productos que están hechos total o parcialmente con tabaco, sean para fumar, masticar o esnifar. Todos contienen nicotina.	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
Consumo de carnes rojas	Consumo de carne que presenta un color rojo o rosado en estado crudo, proveniente de los mamíferos.	Número de días por semana	Cuantitativa ordinal	Leve: 1 a 2 veces por semana Moderada: 2 a 3 veces por semana Frecuente: Más de 3 veces por semana

Tratamiento	Terapia específica modificadora de la enfermedad que se encuentre recibiendo el paciente.	Tratamiento que recibe el paciente interrogado directamente en Admisión Continua	Cualitativa nominal	Nombre del medicamento. Interferón, acetato, fingolimod, etc.
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso al hospital.	Se tomará directamente del paciente o familiar que presenció el inicio del déficit.	Cuantitativa continua	Numérica: Expresado en horas y minutos.
Escolaridad	Período de tiempo que una persona asiste a la escuela para estudiar y aprender, especialmente el tiempo que dura la enseñanza obligatoria.	Se tomará directamente del paciente o familiar	Cuantitativa	Años de escolaridad
Estado Civil	Situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio o del parentesco, que establece ciertos derechos y deberes.	Se tomará directamente del paciente o familiar	Cualitativa	Soltero, casado, separado, viudo, unión Libre
Ocupación	trabajo asalariado, al servicio de un empleador	Se tomará directamente del paciente o familiar	Cualitativa nominal	Nombre de la ocupación
EDSS	Escala clínica que se utiliza en los pacientes con EM para determinar discapacidad así como la progresión de ésta durante el tiempo y tratamiento	EDSS registrado en el expediente clínico	Cuantitativa	0 al 10

PROCEDIMIENTOS

1. En Admisión Continua se valoran al mes aproximadamente 15 pacientes con Esclerosis Múltiple, la mayoría con forma recurrente remitente, y en cada consulta a los pacientes de la Clínica de Esclerosis Múltiple del hospital se les informa que en caso de síntomas nuevos o diferentes deben acudir a Admisión Continua para determinar si se trata de un brote o de otro motivo de exacerbación de síntomas (pseudobrote por gripa, infección urinaria, síntomas paroxísticos, efectos secundarios a tratamientos, etc).
2. En el Servicio se guarda un registro de todas las valoraciones de pacientes con Esclerosis Múltiple que acuden al Servicio de Admisión Continua.
3. El alumno por tanto en base a dichos registros tendrá las siguientes tareas:
4. Identificar en el Servicio de Admisión continua pacientes que acuden a valoración con diagnóstico de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente durante el periodo junio 2018- junio 2019
5. Recolección de los siguientes datos a través de expediente clínico
 - a. Para la determinación de características demográficas se establecerá: edad al momento del diagnóstico y tratamiento actual modificador de la enfermedad, género
 - b. Se determinará número y tipo de brotes (tanto clínicos como radiológicos)
 - c. Se establecerá la presencia o ausencia de tabaquismo y consumo de carnes rojas en pacientes con o sin brote de Esclerosis Múltiple remitente recurrente.
6. Análisis e interpretación de resultados

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

El análisis descriptivo se realizará con media y desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos si las variables son cuantitativas o se determinaran frecuencias y porcentajes de variables cualitativas.

La prueba de hipótesis se realizará con chi cuadrada o exacta de Fisher según los datos recolectados.

Si la muestra lo permite se tratará de realizar análisis estratificado para variables confusoras.

Los datos se registrarán en una base de datos de SPSS versión 22 para Windows, programa con el que se realizará el análisis estadístico.

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 parágrafo 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 un estudio sin riesgo ya que solo se tomarán datos del expediente clínico.

Para el estudio se garantizará la confidencialidad de los datos otorgando un número alfanumérico al registro de cada paciente. Se considera que el balance riesgo – beneficio es mayor hacia el beneficio. Los pacientes no recibirán un beneficio directo de su participación en el estudio.

Consentimiento informado: Se trata de un estudio sin riesgo que solo tomará datos de valoraciones de pacientes en Urgencias, se solicitará consentimiento verbal a los pacientes para su participación.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Humanos:

- Pacientes tratados en la clínica de enfermedades desmielinizantes del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Asesor de tesis: Dra. Brenda Bertado Cortés, médico adscrito y coordinadora de la clínica de enfermedades desmielinizantes del servicio de Neurología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

- Investigadores asociados: Dra. Alejandra Calderón Vallejo, médico adscrito al servicio de Neurología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Presentador: Dra. Saira Sarmiento Carrasco, residente de 3er año de neurología de dicha unidad.
- **Materiales:** Notas de valoración médica, hojas blancas, sistema de cómputo, así como expediente electrónico.
- **Financieros:** Propios del Instituto Mexicano del Seguro Social y del investiga.

RESULTADOS

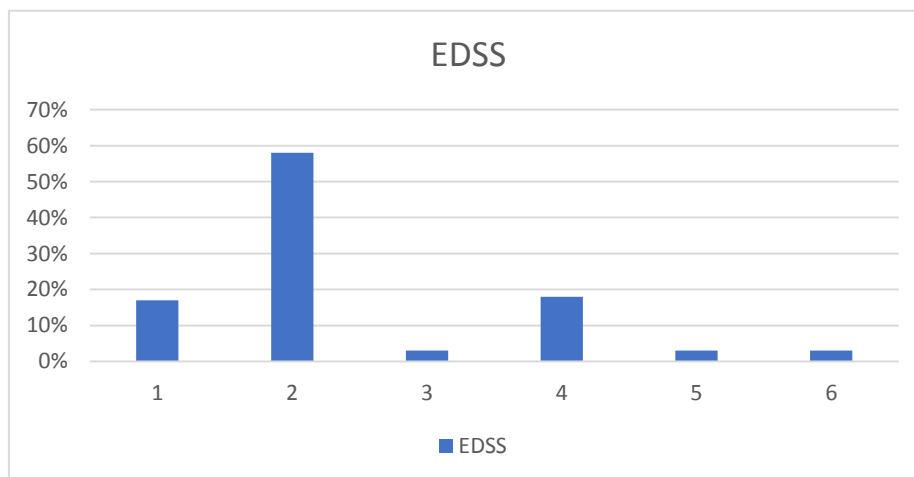
En el periodo de inclusión se evaluaron en Admisión continua 102 pacientes con Esclerosis Múltiple por sospecha de brote, de las cuales 70 fueron mujeres y 32 hombres. La mediana de edad fue de 35 años con un rango intercuartílico de 16 a 63 años. El tiempo de evolución tuvo una mediana de 4 años con rango de 4 a 7.

Los datos se resumen en la tabla 1. De los pacientes valorados el 40% presentó brote y el 60% pseudobrote.

Tabla 1. Características generales de los pacientes

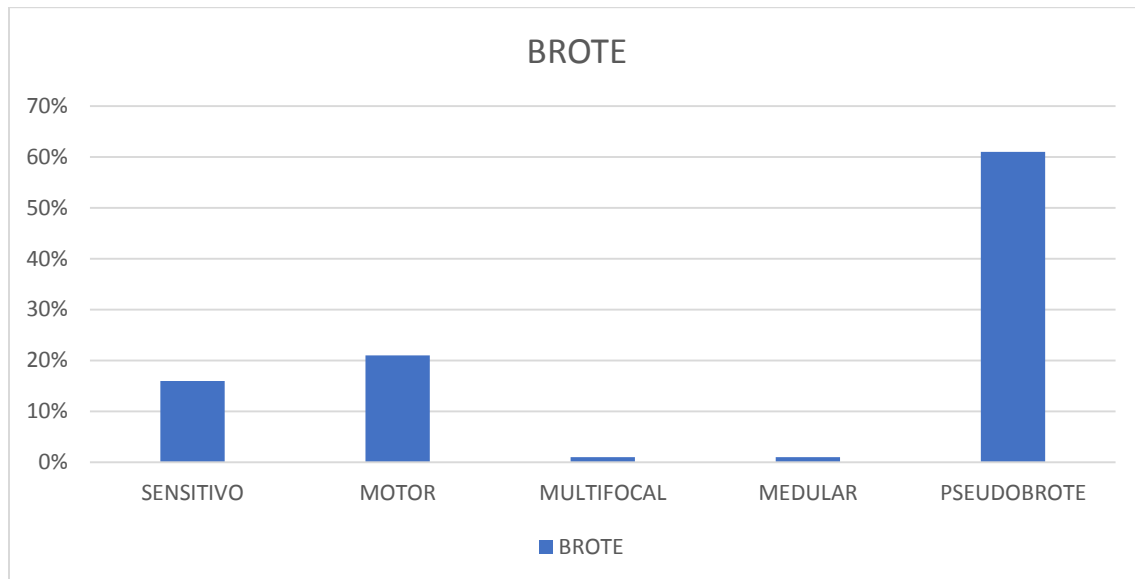
Total de pacientes incluidos = 102	
Género	70 mujeres / 32 hombres
Edad	Mediana 35 años (16-63)
Años de evolución	Mediana 4 años (4-7)
EDSS	Mediana 2

Figura 1. EDSS de 1 a 6 puntos, siendo el de mayor frecuencia con 58% el de 2



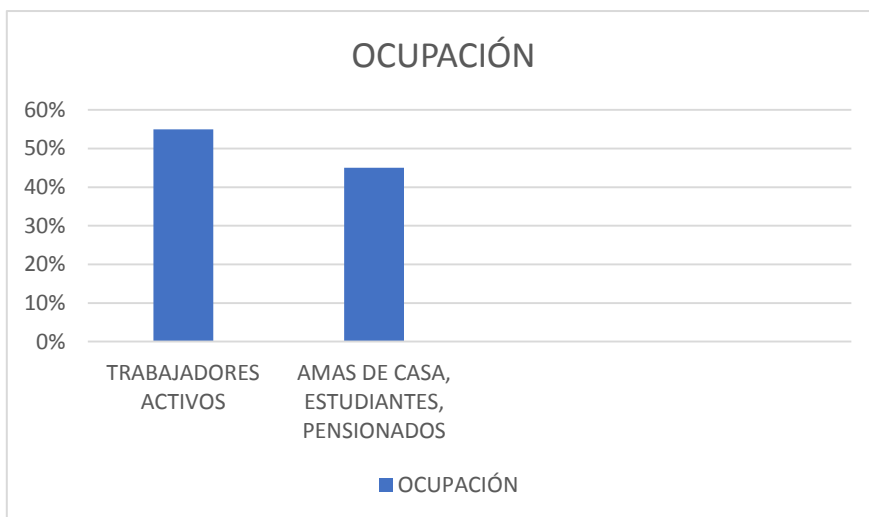
En cuanto al tipo de brote por el que acudían los pacientes, predominaron los de tipo motor, siendo el de menor frecuencia el brote medular. Sin embargo el mayor motivo de consulta en Urgencias fue debido a pseudobrote.

Figura 2. Tipo de brote



En cuanto a la ocupación el 55% fueron trabajadores activos, siendo el resto estudiantes, amas de casa o pensionados.

Figura 4. Ocupación del paciente



El tratamiento actual modificador de la enfermedad con mayor frecuencia en éstos pacientes fue interferón de 8 millones con un 26%, seguidos de: acetato de glatiramer 23%,

fingolimod 18%, dimetilfumarato 10%, natalizumab o rituximab 8%, interferón 6 millones 6%, interferón 12 millones 3%.

Figura 5. Tratamiento modificador actual

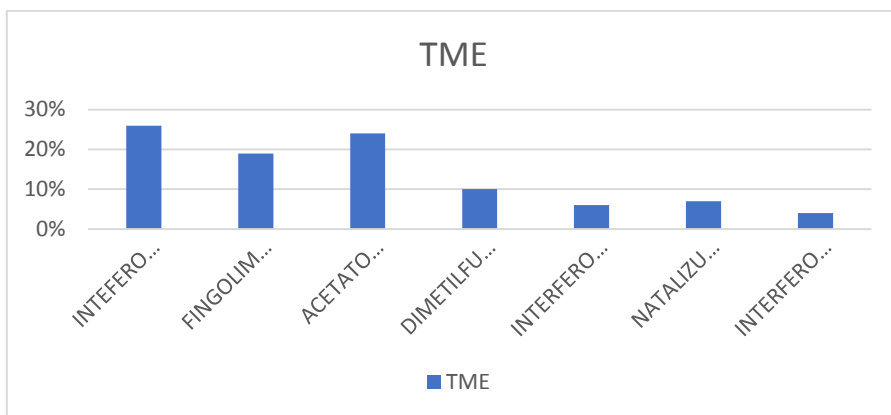


Tabla 2. Comparación de características generales de pacientes con y sin brote

Característica	Con brote	Sin brote
Edad	33.5	35
Genero	27M/13H	43M/19H
Tiempo evolución	4 años	4 años
Tratamiento		
Interferon 8 millones	6	19
Acetato glatiramer	12	11
Fingolimod	15	14
Natalizumab	2	2
Rituximab	2	1
Interferon 12 millones	1	3
Interferón 6 millones	4	3
Dimetilfumarato	4	3

--	--	--

En relación al tabaquismo se encontró que 52% de la población estudiada en Admisión Continúa fumaba. Al hacer el análisis de la tabla de contingencia entre los pacientes con y sin brote se encontró que el fumar presentó una mayor asociación con la presencia de brote con un **OR de 2.87 con un IC de 95% de 1.25 a 6.6 con p de 0.012.**

Tabla de contingencia brote * tabaquismo

		tabaquismo		Total	
		si	no		
Brote	si	Recuento	27	13	40
		% dentro de brote	67.5%	32.5%	100.0%
		% dentro de tabaquismo	50.9%	26.5%	39.2%
	no	Recuento	26	36	62
		% dentro de brote	41.9%	58.1%	100.0%
		% dentro de tabaquismo	49.1%	73.5%	60.8%
Total	Recuento	53	49	102	
	% dentro de brote	52.0%	48.0%	100.0%	
	% dentro de tabaquismo	100.0%	100.0%	100.0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.366 ^a	1	.012		
Corrección por continuidad ^b	5.383	1	.020		
Razón de verosimilitudes	6.468	1	.011		
Estadístico exacto de Fisher				.015	.010
Asociación lineal por lineal	6.303	1	.012		
N de casos válidos	102				

a. 0 casillas (0.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 19.22.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para brote (1.00 / 2.00)	2.876	1.251	6.608
Para la cohorte tabaquismo = 1.00	1.610	1.119	2.315
Para la cohorte tabaquismo = 2.00	.560	.341	.917
N de casos válidos	102		

En el análisis de la asociación de la ingesta de carnes rojas con la presencia de brote no se pudo encontrar un grupo que no consumiera carne roja en los cuestionarios evaluados. Se intentó agrupar las respuestas en consumo poco frecuente y muy frecuente para analizar los datos pero no se encontró asociación estadísticamente significativa como se muestra a continuación.

Tabla de contingencia brote * CARNE

		CARNE		Total
		1.00	2.00	
Brote	Recuento	9	31	40
	1.00 % dentro de brote	22.5%	77.5%	100.0%
	% dentro de CARNE	42.9%	38.3%	39.2%
	Recuento	12	50	62
	2.00 % dentro de brote	19.4%	80.6%	100.0%
	% dentro de CARNE	57.1%	61.7%	60.8%
Total	Recuento	21	81	102
	% dentro de brote	20.6%	79.4%	100.0%
	% dentro de CARNE	100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.147 ^a	1	.701		
Corrección por continuidad ^b	.018	1	.894		
Razón de verosimilitudes	.146	1	.702		
Estadístico exacto de Fisher				.803	.443
Asociación lineal por lineal	.146	1	.703		
N de casos válidos	102				

a. 0 casillas (0.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8.24.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

En este caso los pacientes que consumían carne una sola vez a la semana o los que consumían carne más de una vez por semana no tuvieron una diferencia estadísticamente significativa en acudir a Urgencias por brote o por pseudobrote.

DISCUSIONES

En la literatura existen varios artículos que muestran que el tabaquismo puede asociarse a un mayor número de brotes en forma independiente al tipo de tratamiento modificador de la enfermedad de los pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente.

La población evaluada corresponde a lo reportado en la literatura internacional en que son en la mayoría mujeres jóvenes en edad económicamente activas y llama la atención que reportan una frecuencia de tabaquismo de más del 50% a pesar de que en las consultas se les recomienda y se les informa sobre la posibilidad de que el tabaquismo puede favorecer la actividad de su enfermedad, además de los otros efectos adversos cardiovasculares ya conocidos de dicha adicción.

En nuestros resultados se encontró una asociación que apoya otros estudios que han encontrado que los componentes del cigarro pueden aumentar el riesgo de exacerbaciones y recaídas y que hay una relación positiva entre el tabaquismo y la producción de brotes.

Los niveles de cianuro y su principal metabolito, tiocianato, induce desmielinización y mayor degeneración axonal. Fumar se considera un factor de riesgo modificable importante para la progresión de EM. Respecto al mecanismo por el que aumenta el riesgo de padecer la enfermedad sigue siendo desconocido en la actualidad. Entre los posibles implicados se postulan los cambios inflamatorios en el árbol bronquial, efectos directos nocivos sobre el sistema inmune o la mayor predisposición a padecer infecciones y con ello alterar el funcionamiento del sistema inmunológico. La exposición al humo afecta varios compartimentos del sistema inmunitario, incluida la inmunidad innata, linfocitos B y T y células asesinas naturales. Por lo tanto, la prevención del hábito de fumar o la suspensión

del mismo asociado a las terapias habituales puede ser una forma eficaz de alterar la evolución de la discapacidad.

En relación a las carnes rojas y la esclerosis múltiple es una limitante el estudio que la recolección de los datos se hizo en forma retrospectiva y no se pudo tener un cuestionario que evaluara preguntas específicas sobre los hábitos alimenticios específicos del paciente, lo que podría explicar que no se pudiera encontrar la asociación.

El grupo de investigación está analizando los instrumentos validados reportados en la literatura para diseñar otro estudio prospectivo que pudiera contestar en un futuro la pregunta de investigación que nos permita tomar medidas al respecto en nuestros pacientes.

En relación al tabaquismo con los resultados obtenidos del presente estudio se canalizarán a los pacientes que reporten en la consulta el hábito de fumar a la clínica de tabaquismo del hospital de cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI para tratar de ayudarles a dejar la adicción y poder mejorar el control de su enfermedad.

CONCLUSIÓN

El objetivo principal de este estudio fue determinar la frecuencia de tabaquismo y consumo de carnes rojas en los pacientes con EM Recurrente Remitente con y sin brote en nuestros pacientes y compararlo con lo reportado en la literatura.

En nuestro estudio el mayor número de pacientes se encontraban en edad económicamente activa, de género femenino, con reciente diagnóstico de EM y EDSS funcional, de 2 puntos. El 40% presentó brote, siendo el de tipo motor el de mayor diagnóstico.

La presencia y tratamiento de las recaídas en EM son una parte importante del manejo del paciente, su importancia pronóstica, desde la perspectiva del paciente, producen una caída en la calidad de vida, y por lo tanto, se debe hacer todo lo posible para acortar éste curso de la enfermedad.

La importancia de establecer firmemente que fumar cigarrillos es asociado con el riesgo de brote de EM, a pesar de no ser un riesgo monocausal, radica en que es modificable para la presencia de recaídas. Se demostró mayor asociación de brotes en los pacientes con EM y tabaquismo positivo.

La dieta ha sido investigada como un posible factor de riesgo para la EM durante las últimas cinco décadas; sin embargo los estudios no han podido confirmar una asociación indudable. En este estudio no pudimos comprobar una asociación con el consumo de carnes rojas y la presencia de brote. Existen muchas “dietas EM” pero ninguna de ellas puede asegurar una efectividad a largo plazo. El mejor régimen para una persona con EM consiste en una alimentación variada y equilibrada, la misma que para cualquier persona no afectada.

ANEXOS

Escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS)

Puntuación	Descripción
1.0	Sin discapacidad, signos mínimos en un FS
1.5	Sin discapacidad, signos mínimos en más de un FS
2.0	Discapacidad mínima en un FS
2.5	Discapacidad leve en un FS o discapacidad mínima en dos FS
3.0	Discapacidad moderada en un FS o discapacidad leve en tres o cuatro FS. Sin impedimento para caminar
3.5	Discapacidad moderada en un FS y discapacidad más que mínima en varios otros. Sin impedimento para caminar
4.0 4.0	Discapacidad significativa pero autosuficiente y activa y unas 12 horas al día. Capaz de caminar sin ayuda o descansar 500 m.
4.5 4.5	Una discapacidad significativa, pero activa y durante gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, puede tener alguna limitación de la actividad completa o requerir asistencia mínima. Capaz de caminar sin ayuda o descansar por 300m

5.0	Incapacidad lo suficientemente grave como para perjudicar las actividades diarias completas y la capacidad de trabajar un día completo sin disposiciones especiales. Capaz de caminar sin ayuda o descansar durante 200 m.
5.5	Discapacidad lo suficientemente grave como para impedir actividades diarias completas. Capaz de caminar sin ayuda o descansar por 100m
6.0	Requiere una ayuda para caminar (bastón, muleta, etc.) para caminar unos 100 metros con o sin descanso
6.5	Requiere dos ayudas para caminar: un par de bastones, muletas, etc., para caminar unos 20 metros sin descansar
7.0	Incapaz de caminar más de aproximadamente 5m incluso con ayuda. Esencialmente restringido a silla de ruedas; aunque las ruedas se auto en silla de ruedas estándar y se transfiere solo Arriba y en silla de ruedas unas 12 horas al día
7.5	Incapaz de dar más de unos pocos pasos. Restringido para silla de ruedas y puede necesitar ayuda para la transferencia. Puede rodar solo pero no puede continuar en una silla de ruedas estándar durante un día completo y puede requerir una silla de ruedas motorizada
8.0	Esencialmente restringido a la cama o silla o empujado en silla de ruedas. Puede estar fuera de la cama la mayor parte del día. Conserva muchas funciones de autocuidado. Generalmente tiene uso efectivo de armas
8.5	Esencialmente restringido a la cama gran parte del día. Tiene un uso efectivo de los brazos, conserva algunas funciones de cuidado personal
9.0	Confinado a la cama. Todavía puede comunicarse y comer
9.5	Confinado a la cama y totalmente dependiente. Incapaz de comunicarse efectivamente o comer / tragar
10,0	Muerte por EM

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302.
2. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2007; 6: 903–12.
3. Aguirre Cruz, et al. Multiple sclerosis in caucasians and latino americans. *Autoimmunity*, November 2011; 44(7): 571-575
4. COTSAPAS C*, MITROVIC MITJA, HAFLE D. Multiple sclerosis, Chapter 46. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 148 (3rd series) Neurogenetics, Part II. 2018; 723-30.
5. Thompson A, et al. Atlas of MS 2013. Documento www. Recuperado el día 21 de marzo de 2019 de: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>
6. Documento www. Recuperado el 1 de marzo 2019 de: <https://www.gob.mx/salud/prensa/alrededor-de-20-mil-personas-padecen-esclerosis-multiple-en-mexico>. Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

7. Ascherio A, Munger K. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention- An Update. *Seminars in Neurology* 2016, 36 (2): 103-14
8. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2017; **13**: 25–36.
9. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol* 2004; **3**: 709–18.
10. Patsopoulos NA, Barcellos LF, Hintzen RQ, et al. Fine-mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis: HLA and non-HLA effects. *PLoS Genet* 2013;**9**: e1003926.
11. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler DA, Compston A, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* 2007; **357**: 851–62.
12. Radner Berkovich R, MD, PhD. Acute Multiple Sclerosis Relapse. *American Academy of Neurology. Continuum (Minneapolis Minn)* 2016;22(3):799–814.
13. Correale J, Farez MF, Ysrraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol* 2012;72(5):682Y694. doi:10.1002/ana.23745.
14. Sorenson M, Janusek L, Mathews H. Psychological stress and cytokine production in multiple sclerosis: correlation with disease symptomatology. *Biol Res Nurs* 2013;15(2):226Y233. doi:10.1177/ 1099800411425703.
15. Shailesh K. Shahi, Samantha N. Freedman & Ashutosh K. Mangalam (2017) Gut microbiome in multiple sclerosis: The players involved and the roles they play, *Gut Microbes*, 8:6, 607-615, DOI: 10.1080/19490976.2017.1349041
16. *Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple Sclerosis. The Lancet.* 2018; 1-15.
17. **Dra. Mar Mendibe, Dr Sabas Boyero.**Hospital Universitario de Cruces. La Esclerosis Múltiple y el tabaco. *EM Euskadi.* 17 diciembre 2015. Link: <http://www.esclerosismultipleeuskadi.org/la-esclerosis-multiple-tabaco/>
18. Farren BS, Brigis A, Ling S, Ramsay P. Smoking and Risk of Multiple Sclerosis. Evidence of Modification by NAT1 Variants, *Genetic Epidemiology and Genomics Laboratory.* 22 november 2013.
19. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, et al. (2011) Smoking and Multiple Sclerosis: An Updated Meta-Analysis. *PLoS ONE* 6(1): e16149. doi:10.1371/journal.pone.0016149
20. Calvo-Barreiro L, Eixarch H, Montalban X, Espejo C. Combined therapies to treat complex diseases: The role of the gut microbiota in multiple sclerosis. 2017 Elsevier. *Autoimmunity Reviews* 17 (2018) 165–174
21. Shailesh K. Shahi, Samantha N. Freedman & Ashutosh K. Mangalam (2017) Gut microbiome in multiple sclerosis: The players involved and the roles they play, *Gut Microbes*,8:6, 607-615, DOI: 10.1080/19490976.2017.1349041
22. Chen J, Chia N, Kalari KR, Yao JZ, Novotna M, Soldan MM, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep* 2016; 6:28484; PMID:27346372; <https://doi.org/10.1038/srep28484>
23. Rescigno M. The intestinal epithelial barrier in the control of homeostasis and immunity. *Trends immunol* 2011; 32:256-64; PMID:21565554; <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.04.003>
24. Carlos R., Lemarroy C, Metz L, Jonathan B. Meddings, Keith A. Sharkey, Wee Y. The intestinal barrier in multiple sclerosis: implications for pathophysiology and Therapeutics. *BRAIN, A journal of Neurology.* 2018:1-17.
25. Zhang SM, Willett WC, Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Dietary fat in relation to risk of multiple sclerosis among two large cohorts of women. *Am J Epidemiol* 2000;152:1056–64.
26. Mario H, Hojsak I., Vesna V. Brinar. Nutrition in multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 112 (2010) 616–620.
27. S.P. Kalarn, Ronald Ross Watson. Nutrition and Lifestyle in Neurological Autoimmune Diseases: Multiple Sclerosis. *C H A P T E R 26. Effects of B Vitamins in Patients With Multiple Sclerosis. ELSEVIER* 2017: 261-265.

28. Leong E., Semple S, Angley M, Siebert W, Petkov J, McKinnon. Complementary and alternative medicines and dietary interventions in multiple sclerosis: What is being used in South Australia and why? *Complementary Therapies in Medicine* (2009) 17, 216—223.
29. Libbey JE, Cusick MF, Fujinami RS. Role of pathogens in multiple sclerosis. *Int Rev Immunol*. July–August 2014;33(4):266–283
30. Mulvey MR, Doupe M, Prout M, et al. Staphylococcus aureus harbouring Enterotoxin A as a possible risk factor for multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler*. April 2011;17(4):397–403
31. Brudek T, Christensen T, Aagaard L, Petersen T, Hansen HJ, Møller-Larsen A. B cells and monocytes from patients with active multiple sclerosis exhibit increased surface expression of both HERV-H Env and HERV-W Env, accompanied by increased seroreactivity. *Retrovirology*. November 16, 2009;6:104.
32. Kalincik T, Vivek V, Jokubaitis V, et al. Sex as a determinant of relapse incidence and progressive course of multiple sclerosis. *Brain*. December 2013;136(Pt 12):3609–3617
33. Gay FW, Drye TJ, Dick GW, Esiri MM. The application of multifactorial cluster analysis in the staging of plaques in early multiple sclerosis. Identification and characterization of the primary demyelinating lesion. *Brain* 1997; **120**: 1461–83.
34. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Sawcer S, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011; **476**: 214–19.
35. Irvine KA, Blakemore WF. Remyelination protects axons from demyelination-associated axon degeneration. *Brain* 2008; **131**: 1464–77.
36. Frohman EM, Shah A, Eggenberger E, et al. Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations. *Am Soc Exp Neurother*. 2007;4:618–626.
37. Bernheimer JH. Restless legs syndrome presenting as an acute exacerbation of multiple sclerosis. *Mult Scler Int*. 2011;2011:872948.
38. Codeluppi L, Bigliardi G, Chiari A, Meletti S. Isolated paroxysmal dysarthria caused by a single demyelinating midbrain lesion. *BMJ Case Rep*. October 16, 2013;2013
39. Najafi MR, Chitsaz A, Najafi MA. Jacksonian seizure as the relapse symptom of multiple sclerosis. *J Res Med Sci*. March 2013;18(suppl 1):S89–S92.
40. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005; **4**: 281–88.
41. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; **83**: 278–86.
42. Brownlee W, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges *Lancet Neurology* November 23, 2016
43. Awad A, et al. Analyses of cerebrospinal in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2010; 219: 1-7
44. Thompson A, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162- 173

45. Freedman, M et al. Severe, highly active or aggressive multiple sclerosis. *Continuum* (Minneapolis Minn) 2016; 22(3): 761-784
46. Melendez-Torres GJ, Auguste P, Armoiry X, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of beta-interferon and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2017; **21**: 1–352.
47. Kalincik T, Brown JW, Robertson N, et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol* 2017; **16**: 271–81.
48. Ciccarelli O, Chataway J. We can compare the relative efficacy of multiple sclerosis medications by examining the results of independent clinical trials: No. *Mult Scler* 2015; **21**: 37–38.
49. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about cases of rare brain infection with MS drug Gilenya (fingolimod) in two patients with no prior exposure to immunosuppressant drugs. August, 2015. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm456919.htm> (accessed Sept 25, 2017).
50. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; **366**: 1870–80.
51. Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol* 2017; **16**: 925–33.
52. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; **358**: 676–88.
53. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; **376**: 221–34.
54. Leist TP, Comi G, Cree BA, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol* 2014; **13**: 257–67.
55. Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014; **83**: 1022–24.
56. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; **386**: 974–81.
57. Trebst C, Reising A, Kielstein JT, Hafer C, Stangel M. Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif* 2009; **28**: 108–15.
58. Stoppe M, Busch M, Krizek L, Then Bergh F. Outcome of MS relapses in the era of disease-modifying therapy. *BMC Neurol* 2017; **17**: 151.