UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DEMÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO - HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS

¨DIFERENCIAS EN LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO ENTRE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE FUMADORES CONTRA NO FUMADORES DEL HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS¨

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DR. ADRIÁN FERNANDO SÁNCHEZ CRUZ

ASESOR TEMÁTICO Y METODOLÓGICO:
DR. FRANCISCO JAVIER ANCHONDO CALLEROS

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2024

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL REGIONAL
LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS ISSSTE

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN:

DR. ANDRES DAMIÁN NAVA CARRILLO
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. LUIS SERAFÍN ALCÁZAR ALVAREZ
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DR. DEMETRIO ARTURO BERNAL ALCÁNTARA
JEFA DE INVESTIGACIÓN

DR. RICARDO SANTIAGO RAMIREZ
PROFESOR TITULAR DE MEDICINA INTERNA

DR. FRANCISCO JAVIER ANCHONDO CALLEROS
ASESOR DE TESIS

DR. ADRIÁN FERNANDO SÁNCHEZ CRUZ
AUTOR DE TESIS

TABLA DE CONTENIDOS

1. **CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN** 2
2. **CAPÍTULO II. ANTECEDENTES** 3
3. **CAPÍTULO III. JUSTIFICACIÓN** 14
4. **CAPÍTULO IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA** 15
5. **CAPÍTULO V. HIPÓTESIS** 16
6. **CAPÍTULO VI. OBJETIVOS** 17
7. **CAPÍTULO VII. MATERIALES Y MÉTODOS** 18
8. **CAPÍTULO VIII. DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES** 22
9. **CAPÍTULO IX. DISEÑO DEL ESTUDIO Y PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS** 26
10. **CAPÍTULO X. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD** 27
11. **CAPÍTULO XI. RESULTADOS** 28
12. **CAPÍTULO XII. DISCUSIÓN** 34
13. **CAPÍTULO XIII. CONCLUSION** 36
14. **CAPÍTULO XIII. BIBLIOGRAFÍA** 37

Resumen

Antecedentes: La esclerosis múltiple constituye una de las principales enfermedades del sistema nervioso central que afecta a la población mexicana. El hábito tabáquico es uno de los factores modificables que ejerce un efecto deletéreo por esta enfermedad. No se cuenta con estudios locales respecto a la epidemiología de la enfermedad y la eficacia de los tratamientos modificadores de la enfermedad en la población fumadora.

Objetivo: Determinar el efecto que ejerce la exposición del humo de tabaco sobre la efectividad del tratamiento farmacológico en pacientes con esclerosis múltiple.

Materiales y Métodos: Estudio transversal y retrospectivo. Se realizó análisis de las características descriptivas en frecuencias, porcentajes y medidas de tendencia central. Se consideraron diferencias significativas con un valor de $p<0.05$.

Resultados: Se recabo una muestra de 62 pacientes con esclerosis múltiple. Se determino una media de recaídas al año en expuestos al tabaco de 1.93 (DE 1.63) y en los no expuestos al humo de tabaco de 2.79 (DE 4.33). El tamaño del efecto que ejerce el tabaquismo sobre la efectividad del tratamiento no fue significativo para en un mayor número de recaídas (prueba de D de Cohen=0.22).

Conclusiones: La frecuencia de recaídas, el hábito tabáquico, la progresión de la discapacidad acumulada y desglosar el tratamiento modificador de la enfermedad empleado no mostraron diferencias estadísticamente significativas en recaídas de fumadores y no fumadores.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurológica crónica mediada por un proceso de autoinmunidad caracterizada por inflamación, desmielinización y perdida axonal a nivel del sistema nervioso central (1) y constituye una de las principales enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central que afecta a la población mexicana.

El tabaquismo continúa siendo el principal factor de riesgo prevenible de enfermedades crónicas como cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral, infecciones respiratorias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y a su consumo se le atribuyen ocho millones de muertes cada año. El efecto ejercido por el tabaquismo directo es uno de los factores de riesgo modificables más prevalentes que ejerce un efecto deletéreo sobre la población mexicana con esclerosis múltiple, enfermedad que actualmente es incurable y repercute en los aspectos económicos, sociales y culturales de quienes son diagnosticados con ella y todos aquellos que se ven implicados en el cuidado de los pacientes que la padecen.

CAPÍTULO II. ANTECEDENTES

1.1 Contexto epidemiológico de la esclerosis múltiple a nivel global.

Para 2013 se estimó que alrededor de dos millones de personas en todo el mundo padecían esclerosis múltiple (EM) y, de acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia promedio estimada en ese momento para esclerosis múltiple en el mundo era de 33 casos por 100,000 habitantes.(2). A nivel mundial, este padecimiento es más común en mujeres, con una proporción de dos por cada tres casos; y afecta en mayor medida a adultos de entre 20 y 40 años, no obstante, pudiendo manifestarse clínicamente a cualquier edad e históricamente ha tenido una mayor carga en población de raza blanca. Al ser un padecimiento crónico, incurable y progresivo, se estima que la expectativa de vida se reduce función de la gravedad en laprogresión de la discapacidad y tiende ser más grave al presentarse a edades más tempranas, estimándose que en comparación con personas de la misma edad y sexo lospacientes recién diagnosticados con EM sin discapacidades graves pueden esperar perder alrededor de un tercio de los años en la esperanza de vida, a pesar de iniciar tratamiento farmacológico. Se estimó que para el 2020 el número estimado de personascon EM en todo el mundo aumentó a 2,8 millones colocando la prevalencia global en 2020 en 35,9 por cada 100.000 personas. Aplicando la misma metodología ese estudio determinó que la prevalencia de EM fue un 30 % mayor con respecto a la reportada en 2013. Empleando información obtenida por el Sistema Integral de Abasto de Medicamentos (SIAM) hasta diciembre de 2018 se capturaron un total de 1299 pacientescon diagnóstico de esclerosis múltiple distribuidos en todo el país, lo que representa aproximadamente 20% de la consulta total de neurología (25% provinieron de prescripciones en el Centro Médico Nacional “20 de noviembre”. Al tratarse de lapoblación derechohabiente del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) en 1970 se calculó una prevalencia de 1.6 casos por 100,000 habitantes en el Hospital “20 de noviembre” del ISSSTE de la Ciudad de Méxicoantes del desarrollo de la resonancia magnética (3).

Para 2023, se estimó que la prevalencia estimada de EM fue de 375 por 100,000 entre personas blancas, 298 por 100,000 entre personas negras y 161 por 100,000 entre

personas mestizas, encontrando mayor prevalencia en regiones alejadas del ecuador (4).

1.2 Contexto epidemiológico de la esclerosis múltiple a nivel global.

En 2003 se estimó que en México una prevalencia media de EM de 18,7 por 100,000 habitantes, con una relación de género mujer: hombre de 2,3:1 y predominio entre la tercera y cuarta décadas de la vida (5). En 2008 se pudo comprobar variación en función a la latitud, teniendo más casos reportados en el norte del país: en Chihuahua es de 12 por cada 100,000 habitantes; en Nuevo León, de 30 por cada 100,000, mientras que en el Distrito Federal (ahora Ciudad de México), de 10 por cada 100,000 habitantes (6). Para 2017 se estimó que en el país existían de 10-20 casos de esclerosis múltiple (EM) por cada 100 mil habitantes; lo cual se extrapolo al aseverar la existencia de más de 20 mil casos en todo el país (7).

La exposición al humo del tabaco es una exposición ambiental común a la cual nos encontramos expuestos de manera voluntaria e involuntaria, lo cual dificulta medir el grado de exposición al mismo. Notando que la prevalencia de la esclerosis múltiple iba en aumento a la vez que aumentaba la prevalencia del tabaquismo en la población entre los años de 1950 al año 2000, esto se correlación al notar que se triplico el consumo de cigarrillos y otras formas de consumo de tabaco) afectando especialmente al sexo femenino que adoptaba cada vez más frecuente el hábito tabáquico(8).

En lo que respecta al hábito tabáquico activo se estimó que para 2007 había dos billones de fumadores en el mundo, y aunque se ha notado una tendencia a la disminución de consumo de tabaco en el mundo occidental sigue siendo un hábito común en países con bajos recursos y en individuos con bajo estatus socioeconómico o discapacidades físicas o intelectuales (8)

1.3 Fisiopatología propuesta de la esclerosis múltiple y el papel del tabaco en ella

Se comenzó a estudiar el rol del tabaquismo en esclerosis múltiple desde la década de 1940. Finalmente, se definió a los pacientes con esclerosis múltiples como fumadores cuando durante un año fumaban en promedio al menos 1 cigarrillo por día, antes del diagnóstico o más de 20 paquetes de consumo de por vida, utilizando las pautas de la

Encuesta de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea III (9). Hasta le fecha no se ha determinado el mecanismo por lo que ocurre esta asociación, pero la evidencia disponible indica que la asociación es dosis dependiente y que tanto la duración como la intensidad en la exposición al humo del tabaco están ligadas a un mayor riesgo de padecer y desarrollar formas más agresivas de esclerosis múltiple

Los cigarrillos modernos contienen más de 7000 compuestos en el humo que producen al ser encendidos, a pesar de que los filtros bloquean las partículas más grandes, aquel que está expuesto al humo del cigarrillo entra en contacto con nicotina, dioxina, hidrocarburos aromáticos policíclicos, furanos, terpenoides, parafina y nitrosaminas, haciendo notar que los efectos deletéreos para la esclerosis múltiple solo se incrementan cuando se inhala tabaco ya se en cigarrillo, pipa de agua, cigarrillo electrónico, vaper y no cuando el tabaco se mastica. La genética juega un papel central en la predisposición individual a desarrollar esta reacción autoinmune) siendo especialmente susceptibles los individuos que presentan la variante HLADRB1*15, ausencia de HLA-A*0201 y un polimorfismo especifico de Nacetiltransferasa1(10).

Se propone que el humo del tabaco es un irritante para las células epiteliales pulmonares, lo cual ocasiona fuga de las proteínas intracelulares en un contexto proinflamatorio, en un proceso impulsado por macrófagos alveolares, la reactividad cruzada de antígenos entre los epítopos intracelulares y los antígenos de mielina por mimetismo molecular (11).

Una vez expuesto el nicho ecológico del sistema nervioso central los radicales libres, los cianatos y el monóxido de carbono del humo del cigarrillo pueden ser directamente tóxicos para las neuronas mediante daño oxidativo y activación de la microglía quienes captan peroxinitrito y su peróxido para proteger a las neuronas, pero cuando la exposición de la glía es excesiva o prolongada puede liberar glutamato causando excitotoxicidad) lo cual perpetua la inflamación y culmina en la destrucción de los axones y la mielina que contienen (asociando directamente la acroleína y el cianuro de hidrógeno en el humo del cigarrillo con procesos de neurodegeneración, atrofia cerebral e inmunosupresión sistémica), y la evidencia muestra que hasta el momento todos estos procesos son independientes del efecto que ejercer la nicotina sobre el sistema nervioso central, la cual se propone podría incluso tener un efecto antiinflamatorio(12).

Ya que se ha descrito que los fumadores tienen altos niveles de citocinas proinflamatorias (. ej., IL-6), niveles más altos de proteína C reactiva, fibrinógeno y otros marcadores inflamatorios. Los niveles elevados y sostenidos de citocinas proinflamatorias podrían contribuir a la autoinmunidad persistente. en esas personas. Por otra parte, el óxido nítrico (NO) y el monóxido de carbono (CO), en el humo del cigarrillo, atenúan algunas de las defensas inmunitarias, lo que aumenta la susceptibilidad a las infecciones, especialmente a las infecciones virales del tracto respiratorio, siendo estás un desencadenante esencial de las recaídas en esclerosis múltiple)(9). Por otra parte, los niveles elevados de NO pueden causar daño mitocondrial, necrosis de oligodendrocitos y degeneración axonal, lo que en última instancia conduce a undeterioro de la conducción axonal (13)

Actualmente se sabe que la susceptibilidad de padecer la enfermedad depende de una interacción entre una carga genética particular y su interacción con factores ambientales

Estos cambios explican mecanismos posibles para una mayor susceptibilidad a las infecciones virales del tracto respiratorio en pacientes con EM, siendo este un desencadenante esencial de las recaídas en esclerosis múltiple, ya que fumar tabaco reduce la activación de las células T CD4 +, modifica la señalización de las células T mediada por antígenos y provoca la inactivación de las células T CD8 + en respuesta a la infección (14)

Dentro de los factores ambientales más importantes se incluye las infecciones con el virus de Epstein-Barr, deficiencia de vitamina D, obesidad y exposición al humo del tabaco (15).

Con la cronicidad, el pulmón se convierte en un nicho para los linfocitos T, donde maduran siendo capaces de secretar citocinas proinflamatorias que aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica permitiendo el acceso de todos los componentes inmunes al sistema nervioso central y generando una población de linfocitos T autorreactivos que podrían desencadenar autoinmunidad hacia el sistema nervioso central. (16).

1.4 Presentación clínica de la esclerosis múltiple

La presentación de la enfermedad es altamente heterogénea pudiendo afectar cualquier parte del sistema nervioso central comúnmente produciendo debilidad muscular que progresa a lo largo de día o disminución de la agudeza visual con defectos pupilares aferentes y afección en la percepción del color, no obstante, existen síndromes clínicos típicos de presentación de la enfermedad, los cuales tanto sugieren el diagnóstico al presentarse como manifestación inicial como influencian en el pronóstico al influir en la progresión enfermedad fuertemente e incluyen(17):

I. Neuritis óptica
II. Síndromes de tallo (oftalmoplejía internuclear)
III. Manifestaciones sensoriales (Perdida de la sensibilidad fascial/neuralgia del trigémino)
IV. Ataxia
V. Mielitis transversa parcial

La esclerosis múltiple suele evolucionar en brotes (exacerbaciones y remisiones). Un brote es el episodio de déficit neurológico focal con duración de más de 24 horas, en ausencia de fiebre o infección. En los brotes comúnmente se observan síndromes característicos previamente mencionados.

En pacientes con un primer episodio agudo o subagudo con síntomas clínicos neurológicos sugerentes de un trastorno desmielinizante inflamatorio e imágenes de resonancia magnética (IRM) sugerentes de lesiones desmielinizantes se trata de un síndrome clínico aislado (CIS por sus siglas en inglés) (18). No obstante, este no es suficiente para hacer el diagnóstico de esclerosis múltiple.

1.5 Criterios diagnósticos actuales para esclerosis múltiple

Una enfermedad sólo puede diagnosticarse cuando se reconoce que es una enfermedad, tiene características definidas y se le da un nombre. Desde la descripción original de la esclerosis múltiple al final del siglo XIX, donde fue llamada "*la sclérose en plaque*

Disséminées" por Jean-Martin Charcot en 1968(19), el entendimiento de la enfermedad ha definido la manera de diagnosticar esta condición. En un inicio el diagnóstico de la enfermedad se realiza a partir de hallazgos clínicos, al detectar déficits neurológicos

obvios en casos muy avanzados, y se confirmaba al llevar a cabo la descripción anatomopatológica del sistema nervioso central en el periodo post-mortem.

Fue hasta 1950 cuando George Schumacher acuño la frase de “lesiones diseminadas en espacio y tiempo” para resumir el proceso fisiopatológico de la enfermedad la cual tuvo aceptación general y sirvió como precedente para la formalización de los criterios diagnósticos de la enfermedad, los cuales eran puramente clínicos (aunque alentaban a realización de auxiliares diagnósticos para excluir causas alternas) y fueron respaldados por la Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple en 1965 (20).

Al llegar los avances en los métodos imagenológicos como la tomografía computarizada y posteriormente la resonancia magnética y los avances bioquímicos como la electroforesis en gel para detectar los anticuerpos oligoclonales, se fueron llevando ajustes en los criterios diagnósticos, pasando por los criterios de Poser en 1983, criterios de McDonald en 2001 actualizándose cada 5 años con el último refinamiento de estos en 2021 al incluir criterios precisos de hallazgos imagenológicos y biomarcadores para la mayoría de escenarios clínicos(21).

La resonancia magnética actualmente es indispensable para el diagnóstico de esclerosis múltiple. Las lesiones de la esclerosis múltiple afectan típicamente la sustancia blanca periventricular, el cuerpo calloso, las fibras en U, los lóbulos temporales, el tallo cerebral, el cerebelo y la médula espinal. Estas lesiones suelen ser redondeadas o de forma ovoide y con sentido perpendicular al sistema ventricular (criterios MAGNIMS) y las lesiones de la médula espinal habitualmente se presentan laterales o posteriores, no abarcan más de dos cuerpos vertebrales(22).

La evidencia imagenológica de actividad de la enfermedad, evidenciada por medio de la aparición de nuevas lesiones desmielinizantes evidenciadas por esta modalidad de imagen, permite determinar una carga lesional inicial y la normar la evolución de estas a lo largo del seguimiento médico.

Hoy en día, el diagnóstico de sospecha de la esclerosis múltiple continúa siendo clínico esencialmente, pero es necesario hacer exámenes de laboratorio, como perfiles inmunológico y reumatológico, para descartar diagnósticos diferenciales de padecimientos que puedan causar lesiones multifocales en la imagen de resonancia

magnética. La contraparte fundamental para el diagnóstico de EM es el análisis del líquido cerebroespinal, siendo la presencia de bandas de anticuerpos oligoclonales el hallazgo más importante y que se traduce en cronicidad de la duración de la enfermedad. La literatura actual estima que al momento del primer ataque de esclerosis múltiple se encontraran bandas oligoclonales positivas en 80% de los pacientes y esta cifra ascenderá hasta 90% en algún punto de la evolución de la enfermedad (23). En su conjunto estos elementos contribuyen a conformar los criterios diagnósticos actuales de la enfermedad **(Tabla 1).**

Número de ataques	**Número de lesiones**	**Requisitos adicionales para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple**
≥2	≥2	No se requiere ningún otro criterio
≥2	1	Evidencia franca de brotes (Ataque clínico/ Flair) previos con una lesión en una localización anatómica distinta

≥2	1	Diseminación en espacio:
		• Evidencia de actividad clínica en un sitio de lesión diferente dentro del sistema nervioso central o
		• Evidencia en resonancia magnética en imágenes ponderadas en ventana de T2 en ≥2 de las siguientes 4 áreas
		  ○ Periventricular
		  ○ Cortical/yuxtacortical
		  ○ Infratentorial
		
		Médula espinal

1	≥2	Diseminación en tiempo: • Evidencia franca de brotes (Ataque clínico/ Flair) O

		• Evidencia de lesiones en resonancia magnética con reforzamiento con gadolinio o sin reforzamiento de gadolinio Presencia de bandas oligoclonales
1	1	Diseminación en espacio y diseminación en tiempo

0	1	> 1 año de progresión de la enfermedad y 2 de las siguientes:
		• Evidencia en resonancia magnética en imágenes hiperintensas ponderadas en ventana de T2 en 1 de las 3 áreas
		  ○ Periventricular
		  ○ Cortical/yuxtacortical
		  ○ Infratentorial
		• Evidencia en resonancia magnética en imágenes hiperintensas ponderadas en ventana de T2 en ≥2 2 áreas de la médula espinal
		
		Presencia de bandas oligoclonales

Número de ataques	Número de lesiones	Requisitos adicionales para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple

Tabla 1 Criterios de McDonald de 2017, modificados en el consenso del 2021, para el diagnóstico de esclerosis múltiple. (17) CNS – Sistema nervioso central; MRI: Imagen por resonancia magnética; CSF: Líquido cerebroespinal. Tomado y modificado de: Baskaran, A. B., Grebenciucova, E., Shoemaker, T., & Graham, E. L. (2023). Current Updates on the Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis for the General Neurologist. Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea), 19, 217–229. https://doi.org/10.3988/jcn.2022.0208

1.6 Tipos de esclerosis múltiple

Las presentaciones clínicas de esclerosis múltiple de acuerdo con el perfil temporal de los brotes y la progresión de la discapacidad (24)

- Recurrente remitente (RR). Brotes de la enfermedad claramente definidas con recuperación completa o con secuela. Representa el 85% de los pacientes.
- Secundariamente progresiva (SP). Curso inicial remitente recurrente, seguido de progresión no relacionada con los brotes. Pueden existir brotes superimpuestos. Tras 10 años de enfermedad, el 50% de los pacientes pasa del curso en brotes (remitente recurrente) a un curso secundariamente progresivo.
- Primariamente progresiva (PP). Progresión de la enfermedad desde el inicio, con estabilizaciones ocasionales y mejorías menores temporales. No presentan brotes. Representa el 15% de los pacientes con EM.
- Progresiva recidivante (PR). Enfermedad progresiva desde el inicio con brotes durante su evolución posterior. Muy infrecuente.

Teniendo en cuenta esta clasificación. Se reportó que un total de 73,1 % de los pacientes (n = 3882) informó haber experimentado al menos 1 recaída en los 2 años anteriores a la encuesta; la mediana del número de recaídas notificadas fue de 2. La distribución anualizada de recaídas para todos los pacientes fue: 44,1 % con < 1 recaída, 35,5 % con 1 o 2 recaídas y 20,2 % con > 2 recaídas, 1. Por lo que se podría extrapolar una tasa de recaída anual de aproximadamente 36.5% (24)

1.7 Tratamiento de la esclerosis múltiple

El tratamiento de esclerosis múltiple puede ser dividido en el manejo agudo de las exacerbaciones de la enfermedad y el tratamiento a largo plazo para prevenir estas exacerbaciones (25). Se ha comprobado que cursos de dosis altas de corticoesteroides ya sea vía oral o intravenosos a dosis elevada por 3-5 días ha demostrado el acortar la duración de las exacerbaciones, sin impactar el resultado de la discapacidad a largo plazo (26). Hasta el momento existen 24 tratamientos aprobados para el tratamiento de esclerosis múltiple, disponibles en presentaciones oral, inyectables y parenterales en infusión con diferentes niveles de eficacia para lograr el objetivo primario de lograr ausencia de actividad de la enfermedad (por sus siglas en ingles NEDA-No evidence of disease activity).

Se considera un paciente NEDA cuando no tiene actividad clínica (ausencia de brotes y

de progresión de discapacidad medida con la EDSS (27)) ni radiológica (sin nuevas lesiones en T2 ni captación de Gd)(28). Esta terapia debe ser ajustada a las necesidades individuales del paciente ya que algunos pacientes requerirán terapias de alta eficacia desde el inicio por la edad y forma de presentación clínica.

Tratamientos de baja eficacia	**Tratamientos de moderada eficacia**	**Tratamientos de alta eficacia**
Interferones	Fumaratos	Ocrelizumab
Acetato de glatiramer	*****Cladribina	Ofatunumab
Teriflunomida	*****Inhibidores del receptor de la esfingosina 1-fosfato (s1p) • Fingolimod • Siponimod • Ozanimod • Ponesimod	Natalizumab
-		Alemtuzumab ∞Rituximab

Tabla 2 Tratamientos para esclerosis múltiple de acuerdo con su eficacia percibida. *Los medicamentos marcados con asterisco pueden ser considerados con eficacia moderada a alta. Tomado y modificado de: Baskaran, A. B., Grebenciucova, E., Shoemaker, T., & Graham, E. L. (2023). Current Updates on the Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis for the General Neurologist. Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea), 19(3), 217–229. https://doi.org/10.3988/jcn.2022.0208

Rituximab es una de las terapias con anticuerpos monoclonales anti-CD20 que agotan las células B. Aunque la Administración de Alimentos y Medicamentos ha aprobado algunas terapias anti-CD20 para el tratamiento de la EM, rituximab se utiliza de forma no autorizada (off-label). El régimen de dosificación óptimo y la duración del rituximab para la EM aún no son concluyentes, aunque los datos principalmente observacionales sugirieron una alta eficacia de rituximab en diferentes poblaciones de EM (29)

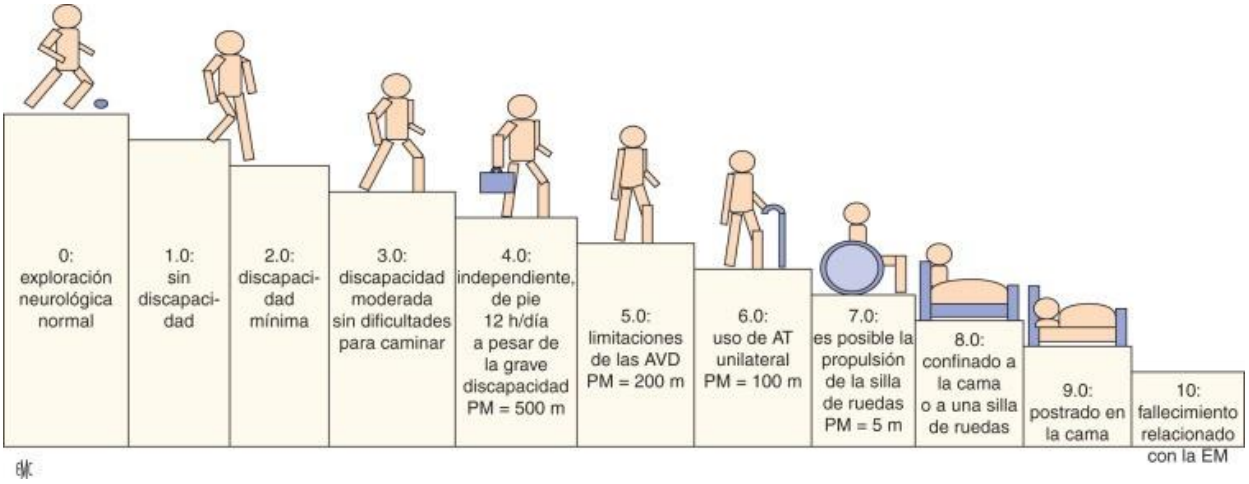

Figura 1: Escala del Estado de Incapacidad Ampliada de Kurtzke o EDSS. Es una herramienta que se utiliza para categorizar el nivel de discapacidad y la situación personal de las personas diagnosticadas con esclerosis múltiple a lo largo de la evolución de su enfermedad, otorgando 0 a quien no presenta hallazgos anormales en la exploración física hasta 10 que significa que la causa del fallecimiento del paciente estuvo relacionada con la esclerosis múltiple. Tomado de Hameau, S., Bui Xuan Loc, S., Poinsot, M., & Zory, R. (2020). Esclerosis múltiple y readaptación al esfuerzo. EMC - Kinesiterapia - Medicina Física, 41(4), 1–15. https://doi.org/10.1016/S1293-2965(20)44248-3

1.8 Medición de la efectividad del tratamiento modificador de la enfermedad y efecto del tabaquismo

Por otra parte, a nivel nacional, se estudió en 181 pacientes la velocidad a la que progresa la discapacidad en la EM de acuerdo con hábitos de estilo de vida modificables, en donde se encontró que tanto los fumadores diarios como los exfumadores presentaron mayor riesgo de progresión que los no fumadores (HR = 2,32 IC 95% = 1,14–4,72, p = 0,020 y HR = 3,56, IC 95% = 1,21–10,46, p = 0,021) (30). Solo encontrando que los efectos del tabaquismo y el sobrepeso eran significativos en hombres afectados por la enfermedad, sin reportar efectos que el tabaquismo tenía sobre el tratamiento farmacológico.

La medición de la efectividad del tratamiento de la esclerosis múltiple es un ámbito multidimensional el cual implica en el aspecto clínico, la sintomatología existente y

emergente en el paciente que ha sido diagnosticado con la enfermedad, la frecuencia y gravedad de los episodios de recaídas y como estos definen el curso y el patrón de evolución de la enfermedad y en última instancia como estas manifestaciones clínicas de la enfermedad se refleja directamente en la aparición de nuevas lesiones cerebrales a la resonancia magnética, siendo este el estándar que representa la actividad de la enfermedad. Los pacientes con EM que fuman tienen tasas más altas de actividad de la enfermedad, mayor conversión a la variedad secundaria progresiva) hasta 80 % mayor con respecto a pacientes no (fumadores) tasas más rápidas de atrofia cerebral y una mayor carga de discapacidad (31).

2. Por otra se ha reportado que los individuos con EM que eran fumadores activos tenían un 70 % ($p = 0,02$) más de probabilidades de informar una recaída en los 6 meses anteriores que los no fumadores (32)

CAPÍTULO III. JUSTIFICACIÓN

Al momento, no se cuenta con estudios epidemiológicos recientes dentro del ISSSTE que describan el panorama actual de la enfermedad, por lo tanto, la realización de este estudio permitirá conocer a la población derechohabiente, así como estimar la eficacia de los tratamientos modificadores de la enfermedad para reducir el número de recaídas por año en los pacientes y el grado de discapacidad de la enfermedad tanto al inicio como al último momento en el que se le dio seguimiento a los pacientes, con lo que logrará una mejor interpretación en los estudios subsecuentes y cambiar la conducta terapéutica en diferentes escenarios, así como aportar evidencia para crear programas de salud para el abandono del hábito tabáquico en esta población de riesgo debido a que este subgrupo de pacientes que no ha sido priorizado para controlar los hábitos de salud nocivos y así mitigar la dependencia funcional que condiciona la actividad de la enfermedad a pesar de un adecuado tratamiento médico.

CAPÍTULO IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El proceso fisiopatológico que produce la esclerosis múltiple aún no está claro y el diagnóstico de esta es un reto ya que la presentación clínica de la enfermedad es altamente variable, pudiendo producir déficits en virtualmente cualquier parte del sistema nervioso central y requiriendo la solicitud de auxiliares de imagen mediante resonancia magnética y/o anticuerpos monoclonales a nivel de líquido cerebro espinal, para corroborar el diagnóstico e iniciar tratamiento de mantenimiento.

A diferencia de los factores de riesgo genéticos, muchos estilos de vida y factores ambientales se pueden ajustar, con potencial para la prevención, particularmente para las personas con mayor riesgo, como las familias de personas con esclerosis múltiple. La evidencia científica actual muestra que la lesión tisular en la esclerosis múltiple se debe a una respuesta inmunitaria anormal a uno o más antígenos de mielina que se desarrolla en individuos genéticamente susceptibles después de la exposición a factores de riesgo, siendo uno de los más importantes el humo del cigarrillo.

Al día de hoy, no se cuentan con datos en población derechohabiente del ISSSTE que contrasten la exposición al humo del tabaco con la incidencia de esclerosis múltiple, ni tampoco existen estudios que correlacionen la intensidad en la exposición al tabaco, representada como el índice tabáquico con la incidencia de recaídas en personas ya diagnosticadas con esclerosis múltiple y determinen si existe una correlación con la progresión de la discapacidad producida por esta enfermedad o hasta que grado influye el tabaquismo en la efectividad del tratamiento farmacológico.

CAPÍTULO V. HIPÓTESIS

Hi. - La exposición al humo de tabaco en pacientes diagnosticadas con esclerosis múltiple se correlaciona con >2 recaídas por año.

H0.- La exposición al humo de tabaco en pacientes diagnosticadas con esclerosis múltiple se correlaciona con <2 recaídas por año.

CAPÍTULO VI. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Determinar el efecto que ejerce la exposición del humo de tabaco sobre la efectividad del tratamiento farmacológico en pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos (H.R.L.A.L.M.)

5.2 Objetivos específicos

1) Determinar tasa de recaídas clínicas anuales por año de seguimiento.
2) Describir las características demográficas de los pacientes con esclerosis múltiple al momento del diagnóstico.
3) Determinar los tipos de tratamiento modificadores de la enfermedad empleados por los pacientes con esclerosis múltiples adscritos a este hospital.
4) Identificar el porcentaje de pacientes que debutaron con variedad clínica de esclerosis múltiple recurrente remitente que progresaron a otra presentación clínica de la enfermedad.
5) Evaluar la progresión de discapacidad mediante la EDSS (Expanded Status Scale) y FSS (Functional Systems Score) de manera longitudinal.
6) Describir la sintomatología que experimentan los pacientes con esclerosis múltiple tras el cese del hábito tabáquico.

CAPÍTULO VII. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Diseño y tipo de estudio.

Estudio descriptivo, retrospectivo, de tipo transversal.

5.3 Población de estudio.

Adultos con diagnóstico de esclerosis múltiple derechohabientes del ISSSTE atendidos en el H.R.L.A.L.M.

5.4 Lugar donde se realiza el estudio.

Se elaborará una base de datos en el programa Excel que contenga todos los pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple derecho habientes del ISSSTE adscritos al H.R.L.A.L.M. que hayan recibido atención médica en el hospital durante el periodo comprendido desde enero del 2006 a diciembre del 2022 al consultar el sistema SIMEF (Ya que los primeros registros documentales del SIMEF inician en el mes de enero del 2006) y complementar la información de los registros con la revisión del expediente clínico institucional.

5.5 Cálculo del tamaño de muestra.

Se utilizo la herramienta Sample Size Calculator en el que los parámetros estadísticos fueron los siguientes: La incidencia de más de 2 recaídas clínicas en un año en el grupo de no fumadores fueron de 36.5%, mientras que en el grupo de fumadores existía un aumento de 70% en la probabilidad de tener más de 2 recaídas clínicas en 1 año. Se determinó que el alfa fuera del 0.05% y el poder estadístico fuera del 80% para obtener significancia estadística. Se determino que se debían de reclutar 118 pacientes para asignar 59 pacientes en el grupo control y 59 en el grupo de estudio. La herramienta se encuentra disponible de manera gratuita en: https://clincalc.com/stats/SampleSize.aspx.

Diseño de grupos de estudio

vs.

Dos grupos de estudio independientes

vs.

Un grupo de estudio versus población

Dos grupos de estudio recibirán cada uno tratamientos diferentes.

Variable principal

Dicotómica (sí/no)

Continuo (medios)

El criterio de valoración principal es **binomial** : sólo dos resultados posibles.
Por ejemplo, mortalidad (muerta/no muerta), embarazada (embarazada/no)

Parámetros estadísticos

Incidencia anticipada

Grupo 1 36.5 %

Grupo 2 70 %

% Aumentar

Tasa de matrícula 1

Tasa de error tipo I/II

Alfa 0.05

Fuerza 80%

Restablecer calcular

RESULTADOS

Criterio de valoración dicotómico, estudio de dos muestras independientes

Tamaño de la muestra	
Grupo 1	59
Grupo 2	59
Total	**118**

Parámetros del estudio	
Incidencia, grupo 1	36,5%
Incidencia, grupo 2	62,05% *70% incluido*
Alfa	0,05
Beta	0,2
Fuerza	0,8

$$N_1 = \left\{ z_{1-\alpha/2} * \sqrt{\bar{p} * \bar{q} * (1 + \frac{1}{k})} + z_{1-\beta} * \sqrt{p_1 * q_1 + (\frac{p_2 * q_2}{k})} \right\}^2 / \Delta^2$$

$$q_1 = 1 - p_1$$

$$q_2 = 1 - p_2$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + kp_2}{1 + K}$$

$$\bar{q} = 1 - \bar{p}$$

$$N_1 = \left\{ 1.96 * \sqrt{0.4928 * 0.5072 * (1 + \frac{1}{1})} + 0.84 * \sqrt{0.365 * 0.635 + (\frac{0.6205 * 0.3795}{1})} \right\}^2 / 0.2555^2$$

$$N_1 = 59$$

$$N_2 = K * N_1 = 59$$

p_1, p_2 = proporción (incidencia) de los grupos #1 y #2
$\Delta = |p_2 - p_1|$ = diferencia absoluta entre dos proporciones
n_1 = tamaño de muestra para el grupo #1
n_2 = tamaño de muestra para el grupo #2
α = probabilidad de error tipo I (generalmente 0,05)
β = probabilidad de error tipo II (generalmente 0,2)
z = crítico Z valor para un determinado α o β
K = relación entre el tamaño de la muestra del grupo n.° 2 y el grupo n.° 1

Figura 2 Cálculo del tamaño de muestra del estudio. Definición del de la población. Pacientes derechohabientes del ISSSTE con diagnóstico establecido de esclerosis múltiple, los cuales llevan su tratamiento en la consulta externa de neurología del Hospital Regional Adolfo López Mateos.

5.6 Tabla 3: Criterios de inclusión:

Criterios de inclusión comunes a ambos grupos
-Pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple derecho de acuerdo con los criterios diagnósticos vigentes en el momento en el que se realizó el diagnóstico.
-Pacientes derechohabientes del ISSSTE adscritos al H.R.L.A.L.M. que hayan recibido atención médica en el hospital durante el periodo comprendido desde enero del 2016 a diciembre del 2022
-Pacientes en quienes se disponga del registro documental completo de la evolución de la enfermedad mediante su expediente clínico

5.7 Tabla 4: Criterios de exclusión.

Criterios de exclusión comunes a ambos grupos
-Pacientes quienes hayan interrumpido su tratamiento médico de manera voluntaria
-Pacientes o familiares responsables de pacientes que no otorgan su consentimiento para participar en el protocolo
-Pacientes fallecidos al momento del inicio del estudio en quienes no se pueda interrogar la información faltante en su expediente clínico a sus familiares

5.8 Tabla 5: Criterios de eliminación

Pacientes que hayan interrumpido el tratamiento médico de alta efectividad por pérdida de la derechohabiencia al ISSSTE.
Pacientes con registros documentales incompletos en el expediente clínico que no permitan corroborar el diagnóstico de esclerosis múltiple o el cálculo de la tasa de recaída clínica anual

CAPÍTULO VIII. DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

7.1 Tabla 6: Variables Independientes

Variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medición	Escala de clasificación
Género	Sexo biológico representado como hombre y mujer	Cualitativa nominal	Frecuencia y Porcentajes	Hombre Mujer
Edad	Tiempo de vida en años desde el nacimiento hasta el diagnóstico de esclerosis múltiple	Cuantitativa Continua	Media (DE) o mediana (RIC)	Edad cumplida al 31 de diciembre de 2023
Variables de esclerosis múltiple	Tipos de presentaciones clínicas de esclerosis múltiple de acuerdo con el perfil temporal de los brotes y la progresión de la discapacidad	Cualitativa nominal	Frecuencia y Porcentajes	Recurrente remitente (RR). Secundariamente progresiva (SP). Primariamente progresiva (PP). Progresiva recidivante (PR).
Exposición al humo del tabaco	Grado de exposición al humo de tabaco a lo largo de la vida, con énfasis en los últimos 5 años previo al diagnóstico de la enfermedad	Cualitativa nominal	Frecuencia y Porcentajes	Se subdivide en 3 categorías Fumador activo Fumador pasivo No fumador
Fumador activo	Paciente que al momento de ser diagnosticado con esclerosis múltiple fuera fumador activo o hubiera interrumpido su consumo de	Cualitativa nominal	Frecuencia y Porcentajes	Valor dicotómico: Sí o No para catalogar al paciente en una categoría de consumo de tabaco

	tabaco en un periodo menor a 5 años previos al diagnóstico de esclerosis múltiple.			
Fumador pasivo	Paciente que se expone a la inhalación de humo de tabaco en el aire (esto comprende 15-20 % del humo principal (humo exhalado por el fumador) y del 80-85 % del humo secundario (humo que sale de la punta encendida de un cigarrillo)	Cualitativa nominal	Frecuencia y Porcentajes	Valor dicotómico: Sí o No para catalogar al paciente en una categoría de consumo de tabaco
Paciente no fumador	Pacientes que al momento de ser diagnosticado con esclerosis múltiple nunca hubiera fumado, hubiera fumado menos de 100 cigarrillos en toda su vida o hubiera interrumpido su exposición al humo de tabaco en un periodo mayor a 5 años previos al diagnóstico de esclerosis múltiple.	Cualitativa nominal	Frecuencia y Porcentajes	Valor dicotómico: Sí o No para catalogar al paciente en una categoría de consumo de tabaco

Índice tabáquico	Numero de cigarrillos fumados por cantidad de años fumado, entre el número 20 (elegido para lograr estimar el índice en paquetes de cigarrillos/año)	Cuantitativa Continua	Media (DE) o mediana (RIC)	$\frac{\text{No. de cigarrillos al día} \times \text{No. de años de fumador}}{20}$ INDICE TABÁQUICO / RIESGO DE EPOC Menor de 10 / Nulo De 10 a 20 / Moderado De 21 a 40 / Intenso Más de 41 / Alto
Tratamiento farmacológico	Fármacos modificadores de la enfermedad que son empleados por el paciente para detener la progresión de la esclerosis múltiple	Cualitativa nominal	Frecuencia y Porcentajes	Fármacos empleados tras el diagnóstico del paciente

7.2 Tabla 7: Variables Dependientes

Variable	Definición Operacional	Tipo de variable	Unidad de medición	Escala de clasificación
Recaída en esclerosis múltiple	Déficit neurológico asociado con un evento desmielinizante inflamatorio agudo que dura al menos 24 horas en ausencia de fiebre e infección.	Cuantitativa discreta	Media (DE) o mediana (RIC)	Número de recaídas por año de seguimiento
Tasa de recaídas anuales de esclerosis	Cantidad de episodios de exacerbación de la sintomatología que ameritan atención médica en la pa ciente cuantificada como el número de episodios por año de seguimiento cuantificada como el número de episodios por año de seguimiento	Cuantitativa Continua	Media (DE) o mediana (RIC)	Se pretende emplear el método de años-persona al no contar con el mismo periodo de seguimiento en todos los pacientes con esclerosis múltiple $\frac{Número\ de\ recaidas}{Año\ de\ seguimiento}$

CAPÍTULO IX. DISEÑO DEL ESTUDIO Y PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Este estudio epidemiológico consiste en un diseño observacional, descriptivo, retrospectivo y de tipo transversal. No se contempló la realización de una prueba piloto para este protocolo ya que todo se basa en análisis retrospectivo de datos ya disponibles al momento de iniciar el estudio. Los datos fueron analizados con el programa IBM SPSS Statistics 26. Para las variables cuantitativas se les aplicó la prueba de normalidad de Kolmogorov Smirnof y se determinó si se trata de variables paramétricas o no paramétricas, dependiendo de la distribución de los datos se empleó media y desviación estándar o mediana y cuartiles.

Para las variables categóricas se emplearon frecuencias y fueron comparadas a través de una prueba de *t de student* para 2 grupos independientes, las asociaciones se realizaron con pruebas de regresión logística según la normalidad de los datos, las diferencias significativas serán consideradas con una $P<0.05$.

CAPÍTULO X. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El propósito de la información obtenida de este protocolo es el mejor entendimiento de los factores de riesgo en la fisiopatología de una enfermedad neurológica discapacitante para el desarrollo de una estrategia costo efectiva que permita el control de este.

Este trabajo de investigación fue sometido al escrutinio de un comité de ética, los investigadores de este proyecto podemos asegurar que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término y que nos comprometemos a mantener un estándar académico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la la Norma Oficial Mexicana del Expediente Clínico (NOM-004-SSA3-2012), la Norma Oficial Mexicana NOM 012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, Ley General de Salud, en materia de Investigación para la Salud, título segundo, capítulo I, artículo 16, Las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Al no tener contemplada una intervención terapéutica no implica un daño potencial a los pacientes que serán parte del estudio. Al ser un estudio voluntario, sin conflicto de intereses, en caso de poder contactar a los pacientes se consideró solicitar el llenado un consentimiento informado antes de enrolarlos en el estudio, ya que todos los pacientes tienen la autonomía de decidir la información que compartirán con el investigador responsable, no obstante, si esa información no era suficiente para cumplir los objetivos del trabajo de investigación, estos pacientes no serían contemplados en la base de datos.

Finalmente, no se realizaron procedimientos invasivos que pudieran implicar riesgo de bioseguridad del paciente al tratarse de investigación de índole documental en el que se implementaría un análisis estadístico.

CAPÍTULO XI. RESULTADOS

En el periodo comprendido desde enero del 2006 a diciembre del 2022, 225 registros individuales de pacientes fueron hospitalizados en el H.R.L.A.L.M. con el diagnóstico principal de esclerosis múltiple, excluyendo a todos los pacientes que acudieron a consulta externa para seguimiento. Al eliminar los registros duplicados de pacientes, se obtuvieron 134 registros de pacientes elegibilidad para el estudio al cumplir criterios de inclusión. Se eliminaron a un total de 61 pacientes:

- 13 pacientes que fallecieron en un periodo menor a 1 año tras el inicio del diagnóstico.
- 10 pacientes ingresados con el diagnóstico de esclerosis múltiple, pero al momento del egreso tenían diagnósticos de alta diferentes (en ocasiones se detectó confusión con esclerosis sistémica y esclerosis lateral amiotrófica)
- 38 pacientes con información documental incompleta (en gran medida esto se debió a que no se contaban con expedientes físicos para consulta de años previos a 2018, por lo que a pesar de encontrarse el registro de atención hospitalaria de estos pacientes no se pudo corroborar la información necesaria en el expediente clínico).

-11 pacientes fueron eliminados al corroborar que todos los ingresos hospitalarios fueron por causas distintas a exacerbaciones de la actividad de la enfermedad, por lo que al final se contó con una población de estudio de 62 pacientes de los cuales 47 pacientes eran no fumadores y solo 15 pacientes fueron fumadores.

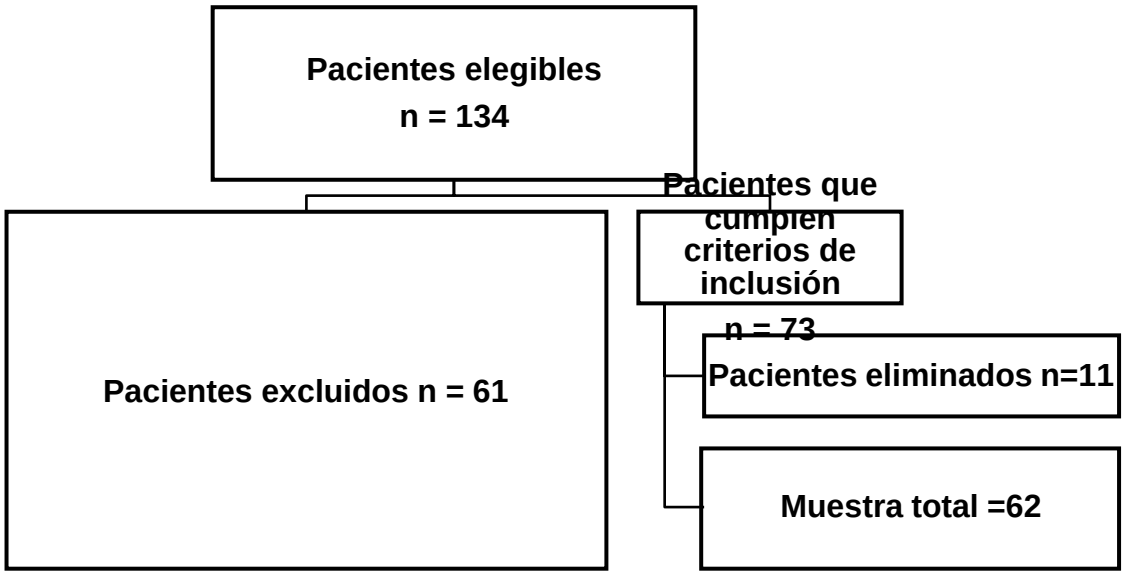

Figura 3 Diagrama de flujo para la elegibilidad de pacientes para el estudio. Elaboración propia.

Característica en estudio	**< 2 recaídas**	**≥ 2 recaídas**	**Subtotales**
Edad en años al momento del diagnóstico (edad promedio + desviación estándar)	37.3 ± 19.6	32.1 ± 14.3	33.7± 14.7
Edad en años al momento del último seguimiento (edad promedio + desviación estándar)	38 ± 14.5	40.7 ± 14.5	40.3± 14.5
Sexo	**n(%)**	**n(%)**	**Subtotal**
Hombre n (%)	9 (14.5%)	13 (21%)	22 (35%)
Mujer n (%)	13 (21%)	27 (43.5%)	60 (65%)
Tipo de esclerosis múltiple	**n(%)**	**n(%)**	**Subtotal**
Remitente recurrente n (%)	20 (32.3%)	36 (58.1%)	56 (90%)
Secundariamente progresiva n (%)	1 (1.6%)	4 (6.5%)	5 (8%)
Primariamente progresiva n (%)	1 (1.6%)	0 (0%)	1 (1.6%)
Progresiva recidivante n (%)	0	0	0
Hábito tabáquico	**n(%)**	**n(%)**	**Subtotal**
Pacientes fumadores	5 (8%)	10 (16%)	15 (24%)
Pacientes no fumadores	17 (27%)	30 (49%)	47 (76%)
Número de ingresos por causas diferentes a recaídas N (me)	**n(%)**	**n(%)**	**Subtotal**
1 a 2	12 (19.2%)	7 (11.2%)	19 (31%)
3 a 5	6 (9.6%)	18 (28.8%)	24 (39%)
6 a 10	0	13 (20.8%)	13 (21%)
>10	1 (1.6%)	5 (8%)	6 (10%)
	n	**n**	
EDSS score promedio al momento del diagnóstico (redondeado al número más cercano aplicable)	3 (3.3)	4 (4.0)	-
EDSS score promedio actual (redondeado al número más cercano aplicable)	3.5 (3.7)	3.5 (3.5)	-
Número de fármacos de tratamiento	**n(%)**	**n(%)**	**Subtotal**
Monoterapia n%	18 (29%)	31 (50%)	49 (79%)
Terapia combinada n%	4 (6.5%)	9 (14.5%)	13 (21%)

Fármaco modificador de la enfermedad empleado en el último momento del seguimiento hospitalario	**n(%)**	**n(%)**	**Subtotal**
Tratamiento de baja eficacia			
Interferon	2 (3%)	3 (5%)	5 (8%)
Acetato de glatiramer	0	2 (3%)	2 (3%)
Teriflunomida	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
Subtotal			7 (11.2%)
Tratamiento de moderada eficacia			
Fingolimod	3 (5%)	17 (27%)	20 (32%)
Subtotal			20 (32%)
Tratamiento de alta eficacia			
Natalizumab	1 (1.6%)	3 (5%)	4 (6%)
Ocrelizumab	2 (3%)	4 (6%)	6 (10%)
Rituximab	1 (1.6%)	5 (8%)	6 (10%)
Subtotal			16 (25.8%)
Otro fármaco no modificador (esteroide o inmunoglobulina)	6 (10%)	6 (10%)	10 (19%)
Actualmente sin tratamiento	4 (6%)	2 (3%)	6 (10%)
	n(%)	**n(%)**	**Subtotal**
Total	19 (30%)	43 (70%)	62 (100%)

Tabla 8: Características demográficas de la población n = 62. Los datos se presentan como media □ SD (distribución normal) o como mediana (percentil 25, percentil 75) (distribución no normal).

La media de edad de los pacientes al momento del diagnóstico fue de 33.7 años ± 14.7 DE y de 40.3 ± 14.5 DE al momento del último seguimiento médico, el 35% eran hombres y el 65% mujeres. **(Tabla 8).**

La variedad más común de esclerosis múltiple que se reporto fue la de tipo remitente recurrente, en el cual se encontraban el 90% de los pacientes estudiados, en segundo lugar, se encontraba la esclerosis múltiple secundariamente progresiva con el 8% de los pacientes, mientras que solo 1 de los pacientes del estudio curso con esclerosis múltiple primariamente progresiva. El 24% de los pacientes eran fumadores mientras que el 76% eran no fumadores **(Tabla 8).** Se describe la distribución de la edad con el índice tabáquico en los pacientes fumadores en el **(Gráfico 1).**

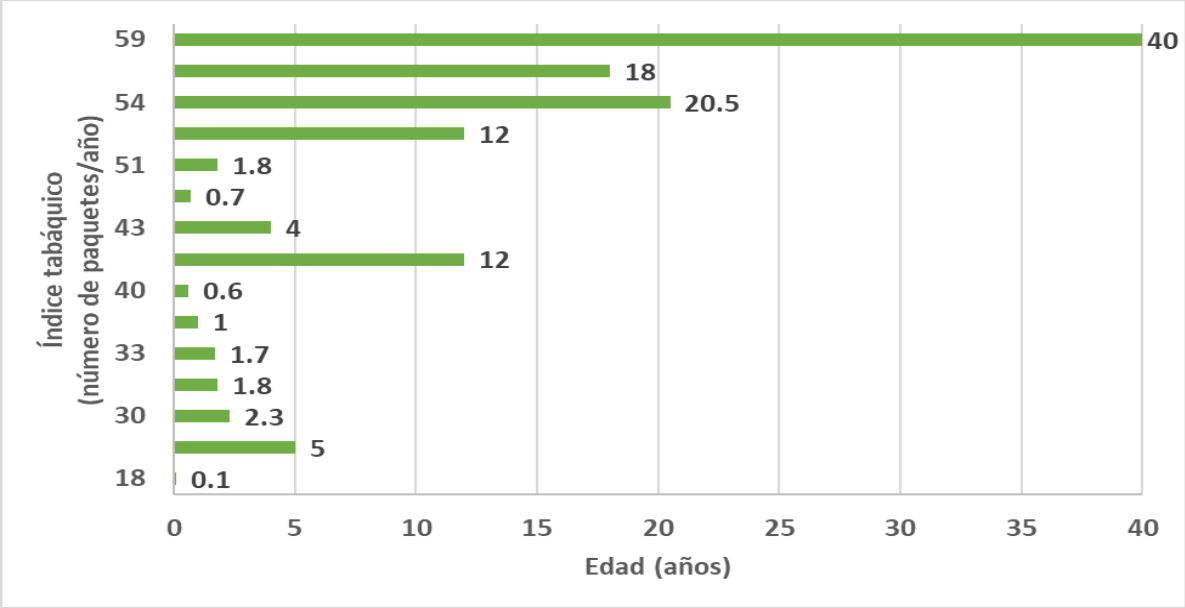

Gráfico 1: Relación del índice tabáquico en pacientes fumadores con la edad almomento del diagnóstico**.**

De los 62 pacientes incluidos en el estudio, al momento del último seguimiento hospitalario, 69% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento modificador de la enfermedad, 19% estaban recibiendo tratamiento no modificador de la enfermedad y el 10% no recibía medicación para la enfermedad. De los pacientes que se encontraban en terapia modificadora de la enfermedad 79% se encontraba en monoterapia mientras el 21% restante se encontraba en terapia combinada. **(Tabla 8).**

Al realizar el desglose del tratamiento según su efectividad 30.2% de los pacientes se encontraban en terapia de plataforma (tratamiento modificador de la enfermedad de baja efectividad o esteroide) y 56% se encontraban en tratamiento de mediana a alta efectividad. Cabe recalcar que el 100% de la población tuvo ingresos hospitalarios distintos a exacerbaciones de esclerosis múltiple, ya sea para realización de procedimientos diagnósticos (como punción lumbar) como por necesidades del tratamiento, como por ejemplo lo fue la infusión de tratamiento intravenoso con biológicos **(Tabla 8).**

Se realizo análisis de los datos para la determinación de las características demográficas, así como medidas de tendencia central y dispersión. Posteriormente se realizó exploración estadística para determinar la normalidad de distribución de las variables en estudio con la prueba de Kolmogórov-Smirnov (**Tablas 9**) y se encontró que todas tenían distribución normal salvo la edad. La distribución de la edad no cumplió principio de normalidad, no obstante, obedece a las características de selección población al incluir tanto adultos como adolescentes.

Indicadores	Valores	p
Edad al momento del último seguimiento	33.7 (29.7,50)	.000
Número de recaídas global	2.58 ± 3.82	.316
Hábito tabáquico • **Positivo** • **Negativo**	 1.93 ± 1.16 2.79 ± 4.339	1.00

Tabla 9: Prueba de Kolmogorov-Smirnov para la normalidad de datos. Los datos se presentan como media ± SD (distribución normal) o como mediana (percentil 25, percentil 75) (distribución no normal).

Al obtener una distribución normal de las variables estudiadas se procedió a su análisis, primero llevando a cabo prueba de Levene para igualdad de varianzas y posteriormente se empleó la prueba T-student pareada como prueba estadística (**Tablas 10 y 11**).

Los resultados mostraron que los pacientes no cursaron con una mayor de cantidad de recaídas por año cuando estuvieron expuestos con el humo de tabaco (M=1.93, SD=1.63), comparado cuando los pacientes no estaban expuestos al humo del tabaco (M=2.79, SD=4.33), t(60)=0.750, p.456. Se determino el tamaño del efecto que ejerce el tabaquismo sobre la efectividad del tratamiento es pequeño (prueba de D de Cohen=0.22).

Estadísticas del grupo / Grupo de estudio	N	M	SD	SE
Pacientes fumadores	15	1.93	1.163	.300
Pacientes no fumadores	47	2.79	4.339	.633

Tabla 10: Parámetros descriptivos de la prueba de T de student en la población de estudio. N=número de pacientes. M=Media, SD= Desviación estándar, SE= Error de la desviación estándar.

		Prueba de Levene para igualdad de varianzas		Prueba de t de student para igualdad de medias					
		F	**p**	**t**	**df**	**p**	**Diferencia de medias**	**Límite inferior del I.C. al 95%**	**Límite superior del I.C. al 95%**
	Número de recaídas	**.520**	**.473**	**.750**	**60**	**.456**	**.854**	**-3.13**	**1.42**

Tabla 11: Resultados de la prueba de T de student en muestras independientes. F=prueba de varianza de levine. t=resultado de la prueba de t de student, df=grados de libertad, p=valor de p para significancia estadística, I.C.=Intervalo de confianza.

Para el análisis de dependencia en tabla cruzada mediante prueba paramétrica se empleó la correlación de Spearman (r=0.77, n=62, p=0.551), obteniéndose falta de significancia estadística que no permitió rechazar la hipótesis nula.

Para contrastar la intensidad del hábito tabáquico estimado con el índice tabáquico en la población fumadora con la tasa de recaídas anual se empleó la correlación de Spearman (r=0.79, n=62, p=0.780), obteniéndose falta de significancia estadística entre el índice tabáquico y la tasa de recaída en un año **(Gráfico 2)**.

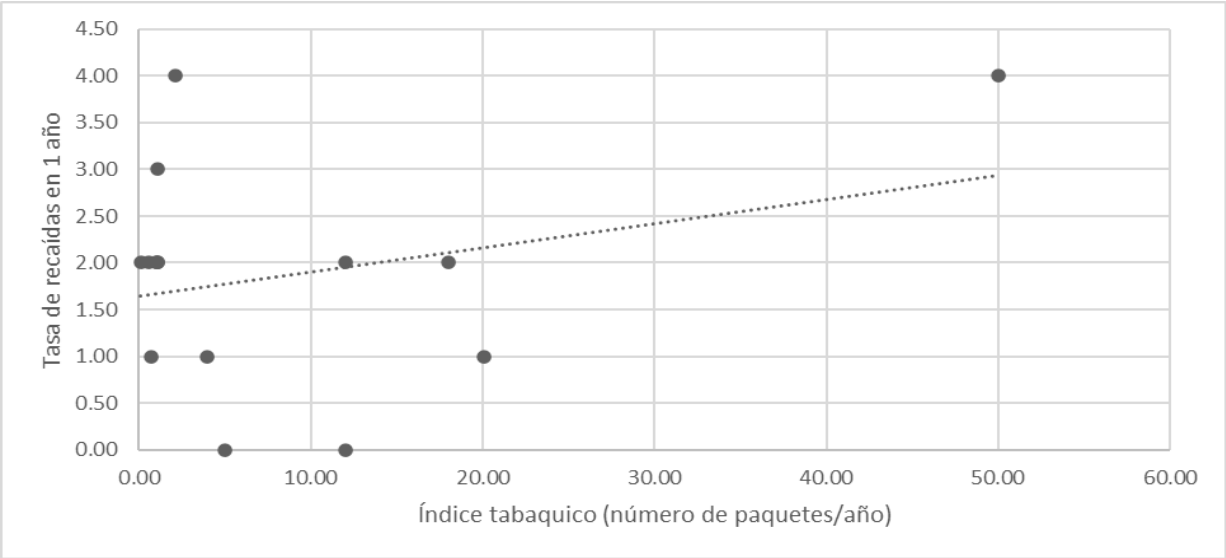

Gráfico 2: Relación del índice tabáquico en pacientes fumadores con la edad almomento del diagnóstico**.**

CAPÍTULO XII. DISCUSIÓN

Se considera que el inicio de la era moderna del tratamiento modificador de la enfermedad para la esclerosis múltiple inicio en 1993 cuando la Food and Drug Administration (F.D.A.) aprobó el uso del interferón beta 1b para disminuir la gravedad y periodicidad de ataques, así como la progresión de la discapacidad de la esclerosis múltiple (19).

Los tratamientos modificadores de la enfermedad se incluyeron en el cuadro básico del ISSSTE a partir de 1998, siendo el interferón beta 1a el primer tratamiento disponible (3), posteriormente se fueron agregando al esquema de tratamiento el interferón beta 1a e interferón beta, el acetato de glatiramer, el natalizumab, el fingolimod, el interferón beta 1a de nueva reformulación, teriflunomida y para 2019 se añadieron alemtuzumab, ocrelizumab y cladribina.

A pesar de ser el tabaquismo uno de los factores de riesgo ambiental con mayor asociación en el desarrollo de la esclerosis múltiple hasta el momento reportado, no se han llevado a cabo estudios para conocer su impacto en el tratamiento farmacológico en la población mexicana para generar evidencia que permita determinar si dejar de fumar podría aliviar las respuestas inmunitarias atípicas y el daño tisular que perpetúan la autoinmunidad en la esclerosis múltiple.

Con base en los resultados podemos afirmar que, si bien el tabaquismo contribuye a disminuir la efectividad del tratamiento farmacológico al promover un estado proinflamatorio, por sí mismo no ejerce un efecto suficientemente grande para condicionar una mayor tasa de recaídas en la población de estudio. Similar a lo reportado en la literatura global, este estudio pudo constatar que la exposición al humo de tabaco en pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple se correlaciona con una menor efectividad del tratamiento farmacológico lo cual se estima con un mayor número de recaídas clínicas y una mayor discapacidad acumulada al final del periodo de seguimiento (30,34).

Un hallazgo importante de este estudio fue el poder llevar a cabo la descripción de la frecuencia de los tratamientos modificadores de esclerosis múltiple los cuales difieren con lo reportado en la literatura a nivel del ISSSTE para 2019. A nivel institucional en 2019 el tratamiento más empleado fue el acetato de glatiramer con 18.2% de los pacientes, en segundo lugar, encontrando el interferón beta 1b con 17.9% y tercer lugar el natalizumab en uso por el 14.8% de los pacientes (3), lo cual difiere en el estudio actual donde tratamiento más empleado en el periodo de tiempo de estudio fue el fingolimod con 20% del total de los pacientes haciendo uso de este.

Cabe mencionar dentro de las limitaciones de este estudio, que la muestra de pacientes fue pequeña, lo que no permitió hacer aseveraciones al no poder demostrar el efecto negativo del tabaquismo sobre la efectividad del tratamiento y tampoco permitió llevar a cabo el análisis de subgrupos dado el número de pacientes reclutados. Por ende, no fue posible aportar información intervención para el diseño de un programa costo efectiva

para dejar de fumar en pacientes con esclerosis múltiple, el cual podría mejorar la efectividad del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes que padecen esa enfermedad.

No obstante, se cumplió con el propósito de describir la epidemiología de nuestra sede y sirve como estudio piloto para la posterior realización de estudio multicéntrico a nivel institucional ya que el H.R.L.A.L.M. es un hospital de referencia de tercer nivel con una gran afluencia de pacientes. Hasta no disponer de la información epidemiológica, será imposible construir redes de apoyo necesario para incluir a los pacientes con esclerosis múltiple en un programa de apoyo integral para detener el tabaquismo, el dejar el hábito por cuenta propia puede ser especialmente difícil en esta población, ya que en caso de no contar con un programe estructurado y paso a paso para dejar de fumar, el cual debe de incluir consejería e incluso apoyo farmacológico, los pacientes tendrían que lidiar por su propia cuenta con el síndrome de abstinencia, el cual se ha demostrado ser la principal causa de recaída en ese hábito) y perpetuar este hábito que tiene tan gran repercusión en la calidad de vida y progresión de la enfermedad de estos pacientes.

Otro aspecto que vale la pena rescatar es que expone un área de oportunidad dentro la atención institucional para mejorar la manera en que la información se recaba dentro del expediente clínico con fines de investigación, porque incluso cuando existía información suficiente para la realización del estudio, no se contaban con detalles importantes como los resultados de estudios subrogados complementarios que sustentaran el diagnóstico de esclerosis múltiple (no se contaban con los reportes radiológico de la resonancia magnética o con el resultado de las bandas oligoclonales en la mayoría de las ocasiones), lo cual es importante al tener en cuenta que en pacientes pediátricos los criterios diagnósticos de esclerosis múltiple son distintos que en adultos.

CAPÍTULO XIII. CONCLUSION

Este estudio brindo información dentro del panorama epidemiológico local y a nivel institucional sobre la atención médica de la esclerosis múltiple al describir características demográficas, la frecuencia de recaídas, el hábito tabáquico, progresión de la discapacidad acumulada y desglosar el tratamiento modificador de la enfermedad empleado de los pacientes con EM dentro del H.R.L.A.L.M. Sin embargo, no fue posible encontrar diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recaídas de fumadores y no fumadores.

CAPÍTULO XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Arneth B. Multiple Sclerosis and Smoking. Am J Med. julio de 2020;133(7):783–8.
2. Markowitz CE. Multiple sclerosis update. Am J Manag Care. noviembre de 2013;19(16 Suppl):s294-300.
3. Aguilar P, Castillo R, Ceballos M. Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes del ISSSTE. Medicina Interna de México. el 5 de septiembre de 2019;35(5):732–71.
4. Hittle M, Culpepper WJ, Langer-Gould A, Marrie RA, Cutter GR, Kaye WE, et al. Population-Based Estimates for the Prevalence of Multiple Sclerosis in the United States by Race, Ethnicity, Age, Sex, and Geographic Region. JAMA Neurol. el 1 de julio de 2023;80(7):693.
5. Velázquez Quintana M, Macías Islas MÁ, Rivera Olmos V, Lozano Zárate J. Esclerosis Múltiple en México. Un estudio Multicéntrico. Rev Neurol. 2003;36(11):1019.
6. Rivera VM, Cabrera Gómez JA. Esclerosis múltiple en Latinoamérica. Rev Esp Escler Mult. 2008;9:17–23.
7. Cuevas-García C. Esclerosis múltiple: aspectos inmunológicos actuales. Rev Alerg Mex. el 9 de febrero de 2017;64(1):76–86.
8. Rosso M, Chitnis T. Association Between Cigarette Smoking and Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. el 1 de febrero de 2020;77(2):245.
9. Nishanth K, Tariq E, Nzvere FP, Miqdad M, Cancarevic I. Role of Smoking in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis: A Review Article. Cureus. el 5 de agosto de 2020;
10. Hedström AK. Smoking and disability progression in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother. el 2 de agosto de 2020;20(8):739–41.
11. Nazareth TA, Rava AR, Polyakov JL, Banfe EN, Waltrip II RW, Zerkowski KB, et al. Relapse prevalence, symptoms, and health care engagement: patient insights from the Multiple Sclerosis in America 2017 survey. Mult Scler Relat Disord. noviembre de 2018;26:219–34.
12. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. Neurology. septiembre de 2009;73(9):696–701.
13. Walz L, Brooks JC, Shavelle RM, Robertson N, Harding KE. Life expectancy in multiple sclerosis by EDSS score. Mult Scler Relat Disord. diciembre de 2022;68:104219.

14. Öckinger J, Hagemann-Jensen M, Kullberg S, Engvall B, Eklund A, Grunewald J, et al. T-cell activation and HLA-regulated response to smoking in the deep airways of patients with multiple sclerosis. Clinical Immunology. agosto de 2016;169:114–20.

15. Oh J. Diagnosis of Multiple Sclerosis. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. agosto de 2022;28(4):1006–24.

16. Wang Z, Xie J, Wu C, Xiao G. Correlation Between Smoking and Passive Smoking with Multiple Sclerosis and the Underlying Molecular Mechanisms. Medical Science Monitor. el 31 de enero de 2019;25:893–902.

17. Baskaran AB, Grebenciucova E, Shoemaker T, Graham EL. Current Updates on the Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis for the General Neurologist. Journal of Clinical Neurology. 2023;19(3):217.

18. Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. junio de 2015;28(3):193–205.

19. Murray TJ. The History of Diagnosis and Treatment of MS: a Brief Overview. Curr Neurol Neurosci Rep. el 14 de agosto de 2022;22(8):545–9.

20. SCHUMACHER GA. MULTIPLE SCLEROSIS. J Am Med Assoc. el 29 de julio de 1950;143(13):1146.

21. Vattoth S, Kadam GH, Gaddikeri S. Revised McDonald Criteria, MAGNIMS Consensus and Other Relevant Guidelines for Diagnosis and Follow Up of MS: What Radiologists Need to Know? Curr Probl Diagn Radiol. mayo de 2021;50(3):389–400.

22. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al. 2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. Lancet Neurol. agosto de 2021;20(8):653–70.

23. Arun T, Pattison L, Palace J. Distinguishing neurosarcoidosis from multiple sclerosis based on CSF analysis. Neurology. el 16 de junio de 2020;94(24).

24. Hedström AK. Smoking and disability progression in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother. el 2 de agosto de 2020;20(8):739–41.

25. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. Am J Med. diciembre de 2020;133(12):1380-1390.e2.

26. Ontaneda D, Rae-Grant AD. Management of acute exacerbations in multiple sclerosis. Ann Indian Acad Neurol [Internet]. el 1 de octubre de 2009 [citado el 5 de abril de 2024];12(4):264. Disponible en: /pmc/articles/PMC2824954/

27. Hameau S, Bui Xuan Loc S, Poinsot M, Zory R. Esclerosis múltiple y readaptación al esfuerzo. EMC - Kinesiterapia - Medicina Física. octubre de 2020;41(4):1–15.

28. Pato Pato A, Costa Arpín E, Rodríguez Regal A, Rodríguez Constenla I, Cimas Hernando I, Muñoz Pousa I, et al. Evolución de una serie de pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente tratados con natalizumab durante 7 años mediante el parámetro no evidencia enfermedad activa. Neurología [Internet]. el 1 de junio de 2021 [citado el 5 de abril de 2024];36(5):346–52. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-evolucion-una-serie-pacientes-con-S0213485318300835

29. Techa-angkoon P, Siritho S, Tisavipat N, Suansanae T. Current evidence of rituximab in the treatment of multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. julio de 2023;75:104729.

30. Paz-Ballesteros WC, Monterrubio-Flores EA, de Jesús Flores-Rivera J, Corona-Vázquez T, Hernández-Girón C. Cigarette Smoking, Alcohol Consumption and Overweight in Multiple Sclerosis: Disability Progression. Arch Med Res. enero de 2017;48(1):113–20.

31. Wang Z, Xie J, Wu C, Xiao G. Correlation Between Smoking and Passive Smoking with Multiple Sclerosis and the Underlying Molecular Mechanisms. Medical Science Monitor. el 31 de enero de 2019;25:893–902.

32. Briggs FB, Gunzler DD, Ontaneda D, Marrie RA. Smokers with MS have greater decrements in quality of life and disability than non-smokers. Multiple Sclerosis Journal. el 6 de noviembre de 2017;23(13):1772–81.

33. Barrera-Núñez DA, López-Olmedo N, Zavala-Arciniega L, Barrientos-Gutiérrez I, Reynales-Shigematsu LM. Consumo de tabaco y uso de cigarro electrónico en adolescentes y adultos mexicanos. Ensanut Continua 2022. Salud Publica Mex. el 9 de junio de 2023;65:s65–74.

34. Manouchehrinia A, Tench CR, Maxted J, Bibani RH, Britton J, Constantinescu CS. Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study. Brain. julio de 2013;136(7):2298–304.