



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN NEURLOGÍA

“Estratificación del Índice Neutrófilo-Linfocitario de acuerdo a la severidad del brote en pacientes mexicanos con Esclerosis Múltiple”

PRESENTA:

TESISTA:

Dr. Arturo Corella Arce

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dra. Brenda Bertado Cortés

COLABORADORES:

Dra. Alejandra Calderón Vallejo

Dr. Julián Alberto Hernández Domínguez

Ciudad de México

Enero, 2025



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).

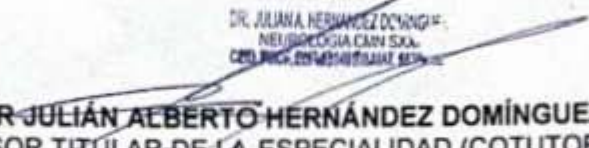
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**ESTRATIFICACIÓN DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITARIO DE ACUERDO
A LA SEVERIDAD DE BROTE EN PACIENTES MEXICANOS CON ESCLEROSIS
MÚLTIPLE**



DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD UMAE HECMN SIGLO XXI

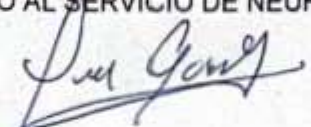
DR. JULIANA HERNÁNDEZ DOMÍNGUEZ
NEUROLOGÍA CARB. SXXI
CENTRO MÉDICO DE ESPECIALIDADES SIGLO XXI



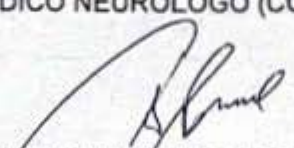
DOCTOR JULIÁN ALBERTO HERNÁNDEZ DOMÍNGUEZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD (COTUTOR)



DOCTORA BRENDA BERTADO CORTÉS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA (TUTOR)





DOCTORA DIANA GÓMEZ MADRIGAL
MÉDICO NEURÓLOGO (COTUTOR)



DOCTORA ALEJANDRA CALDERÓN VALLEJO
JEFE DE SERVICIO DE NEUROLOGÍA (COTUTOR)

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"

 09 ENE 2025 

DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION EN SALUD



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación e Investigación
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Aprobado

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

Registro COFEPRIS **17 CT 09 815 834**
Registro CONSODÉICA **CONRIDÉICA 09 CET 023 2617882**

FECHA **Lunes, 19 de agosto de 2024**

Doctor (a) BRENDA BERTADO CORTES

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **"Estratificación del Índice Neutrófilo-Linfocitario de acuerdo con la severidad del brote en pacientes mexicanos con Esclerosis Múltiple"** 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-2024-3601-221

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:

Maestro (a) GUADALUPE VARGAS ORTEGA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Impresión



IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Brenda Bertado Cortés

Médico especialista en Neurología

UMAE, Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI

Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores

CP 06720, Ciudad de México, CDMX

Matrícula: 11628464

Teléfono: 55 4342 7279

Correo electrónico: bertadobrenda@hotmail.com

INVESTIGADORES ASOCIADOS

TESISTA

Dr. Arturo Corella Arce

Residente de Neurología

UMAE, Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI

Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores

CP 06720, Ciudad de México, CDMX

Matricula: 98279936

Teléfono: 66 2157 67 67

Correo electrónico: acorellaiv@gmail.com

TUTOR METODOLÓGICO

Dra. Diana Gómez Madrigal

Médico especialista en Neurología

UMAE, Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI

Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores

CP 06720, Ciudad de México, CDMX

Matrícula: 991443200

Teléfono: 33 1822 0039

Correo electrónico: dianagm_0601@outlook.com

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermana por siempre creer en mi y en este sueño que empezó el primer día de universidad y concluye (en esta etapa) el día de hoy.

A mi esposa e hijo por su amor y apoyo incondicional así como su paciencia aún cuando la vida nos ha puesto a kilómetros de distancia.

A mis suegros, que son mis segundos padres, por poner su granito de arena para que todo ocurra siempre según el plan.

A las Dras. Bertado, Gómez y todos sus pacientes por orientarme en el camino de las enfermedades desmielinizantes inflamatorias del sistema nervioso central.

Finalmente a cada uno de mis maestros, compañeros y todo aquél que tuvo para mi un consejo o una palabra de aliento durante mis momentos más difíciles.

Sin ustedes, nada de esto hubiera sido posible.

TABLA DE CONTENIDO

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	1
RESUMEN	2
MARCO TEÓRICO.....	5
JUSTIFICACIÓN	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
OBJETIVOS	11
OBJETIVO GENERAL.....	11
OBJETIVOS PARTICULARES	11
HIPÓTESIS DE TRABAJO	11
MATERIALES Y MÉTODOS.....	11
DISEÑO DEL ESTUDIO	11
UNIVERSO DE TRABAJO.....	12
CARACTERÍSTICAS DEL LUGAR	12
MUESTRA.....	12
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	12
▪ CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	12
▪ CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	13
VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO	13
DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	13
PROCEDIMIENTOS.....	14
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
ASPECTOS ÉTICOS.....	15
CONFLICTOS DE INTERÉS.....	16
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	17
EXPERIENCIA DEL GRUPO.....	17
RECURSOS	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN.....	22
CONCLUSIONES	22
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	23
REFERENCIAS.....	24

ANEXOS	28
ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	28
ANEXO 2. SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	29
ANEXO 3 CARTA DE CONFIDENCIALIDAD.....	30

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i> , escala del estado de discapacidad.
EM	Esclerosis múltiple.
EMRR	Esclerosis múltiple remitente recurrente.
FPR1	Receptor de péptidos formilados 1.
IFN-γ	Interferón gamma.
IL-6	Interleucina 6.
IL-8	Interleucina 8.
INL	Índice neutrófilo-linfocitario.
NET	Trampas extracelulares de neutrófilos.
PIRA	<i>Progression Independent of Relapse Activity</i> , progresión independiente de la actividad de recaídas.
RAW	<i>Relapse-Associated Worsening</i> , empeoramiento asociado a recaídas.
RMN	Resonancia magnética.
sICAM-1	Moléculas de adhesión solubles.
SNC	Sistema nervioso central.
sVCAM-1	Moléculas de adhesión solubles.
TLR2	Receptor tipo toll 2.
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa.

RESUMEN

Título de tesis:

“Estratificación del Índice Neutrófilo-Linfocitario de acuerdo a la severidad del brote en pacientes mexicanos con Esclerosis Múltiple”

Antecedentes:

La esclerosis múltiple (*EM*) es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central cuya característica principal es la acumulación de lesiones desmielinizantes que afectan al encéfalo y la médula espinal.(1) La mayoría de los pacientes presentan de manera inicial una forma *remitente recurrente* de la enfermedad donde existen recaídas clínicas seguidas por períodos de remisión (4); a la aparición de estos signos y síntomas neurológicos se les llama *brote*, y son una característica de este fenotipo de EM.(5) A pesar de que en la actualidad no existe un consenso para definir la severidad de un brote, varios autores han propuesto que un cambio con respecto a la medición basal del EDSS ≤ 0.5 se puede clasificar como *leve*, entre 1-2.5 como *moderado* y > 2.5 como *severo*.(6, 7) El proceso patológico de la enfermedad se caracteriza por la interrupción de la barrera hematoencefálica, infiltración inflamatoria y activación de microglia que condicionan la desmielinización de tractos de sustancia blanca.(14) Se cree que en la EM los neutrófilos son más abundantes que en un sujeto sano y que además muestran cambios fenotípicos indicativos del *priming*.(18) De acuerdo con esta premisa, se ha discutido el uso del índice neutrófilo-linfocitario en sangre periférica como un método económico y efectivo para demostrar inflamación sistémica en algunas enfermedades inflamatorias y cánceres.(22) Por ende, la intención de este trabajo es comparar el índice neutrófilo-linfocitario en brote leve, moderado y severo de EM en la población mexicana de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Objetivo:

Comparar el índice neutrófilo-linfocitario en brote leve, moderado y severo de EM en la población mexicana que acudió al servicio de Admisión Continua del Centro Médico Nacional Siglo XXI entre los años 2015 y 2024.

Materiales y métodos:

Se trata de un estudio observacional analítico, transversal, unicéntrico. Fueron incluidos pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social diagnosticados con diagnóstico de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente que acudieron al servicio de Admisión Continua del Centro Médico Nacional Siglo XXI bajo la impresión diagnóstica de brote de la enfermedad entre el período de marzo 2015 a junio 2024

Análisis estadístico:

Se realizó un estudio trasversal de pacientes con EM y brotes evaluados en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI entre de marzo 2015 y junio 2024, clasificándose según la severidad de los brotes para comparación según el índice linfocitario. Con los resultados se realizó un estudio multivariado, observándose el comportamiento de las variables. En las variables cuantitativas se revisó su distribución mediante la prueba de normalidad de Kolmogórov-Smirnov. Para en análisis entre grupos se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) para comparar las medias de los tres grupos. Para los datos no normales, se usó la prueba de Kruskal-Wallis. Se utilizaron pruebas de estadística inferencial descritas para fines de comparación entre muestras relacionadas. Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de χ^2 Chi-cuadrada. El análisis se realizó en el programa estadístico SPSS versión 25.

Resultados:

En el estudio se recabaron datos de un total de 154 pacientes restantes. El 65.58% de los casos corresponden a mujeres para una relación 1.9:1. La edad media al momento del brote fue de 34 años (DE \pm 9.1). De estos pacientes, el 92.21% se clasificaron como una forma Remitente Recurrente, el 0.65% como una forma Primaria Progresiva y el 7.14% como Secundaria Progresiva al momento del brote. El tiempo de evolución de la enfermedad fue de una media de 71.6 meses, y en promedio se registró un EDSS basal de 1.5 (DE \pm 1.1).

El 20.8% de pacientes fueron clasificados como un brote severo, el 53.2% como moderado y el 26% como leve. La media de neutrófilos registrados fue de 4.12 para el grupo de brote Leve, de 5.49 para el grupo de brote Moderado y de 7.03 para el grupo de brote Severo; asimismo la media de linfocitos registrados fue de 2.5 para el grupo Leve, 2.34 para el grupo Moderado y 1.66 para el grupo Severo. Se encontró que no existe mayor diferencia en medias entre los grupos brote Leve y Moderado. Sin embargo, en el grupo de brote Severo, la media fue significativamente más alta en comparación con el grupo de brote Leve $p < 0.016$ (IC 1.67-4.13) y en comparación con el grupo de brote Moderado un valor $p < 0.016$ (IC .94-3.064).

Conclusiones:

Este estudio propone que es posible utilizar el índice neutrófilo-linfocitario como un recurso en países en vías de desarrollo para distinguir aquellos brotes leves de los severos, y de esta forma apoyar en una toma de decisiones más orientada que permita administrar mejor los recursos. Reconocemos que las principales limitantes de este estudio están en una muestra pequeña y que, al tratarse de un estudio retrospectivo, existen factores que no es posible controlar.

MARCO TEÓRICO

La esclerosis múltiple (*EM*) es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central (*SNC*) cuya característica principal es la acumulación de lesiones desmielinizantes que afectan al encéfalo y la médula espinal, causada por la interacción entre genes y factores ambientales.(1) El diagnóstico de *EM* se realiza mediante hallazgos clínicos y radiológicos que evidencian la diseminación de las lesiones en tiempo y espacio, de acuerdo con lo establecido en los Criterios de McDonald 2017(2) que identifican cinco principios determinantes:

Criterios de McDonald 2017 (2)
a) La presencia de un síndrome típico de <i>EM</i> .
b) Evidencia objetiva de involucro del <i>SNC</i> mediante RMN.
c) Demostración de lesiones que afectan distintas áreas del <i>SNC</i> (<i>diseminación en espacio</i>).
d) Evidencia de múltiples eventos clínicos o imágenes de resonancia magnética que muestren lesiones captantes y no captantes de gadolinio o la demostración de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo (<i>diseminación en tiempo</i>).
e) No existe mejor explicación para los síntomas.

De acuerdo con los datos obtenidos del Atlas de esclerosis múltiple de la *Multiple Sclerosis International Federation*, se estima que en 2020 el número de personas en el mundo diagnosticadas con el padecimiento era de 2.8 millones, para una prevalencia global de 35.9 por cada 100 mil personas y una incidencia de 2.1 por 100 mil personas/año.(3) En México, de acuerdo con datos obtenidos de 313 pacientes en 2016, se reporta una media de edad al diagnóstico de 31 años donde el 65.5% de los casos fueron mujeres, para una relación 1.8:1 con respecto al sexo masculino, y cerca del 83.1% de estos casos se clasificaron como un fenotipo Remitente Recurrente.(4)

Estos datos reflejan lo estimado por el Atlas de EM para México en 2020: un total de 18.000 pacientes con la enfermedad y una prevalencia de 15 por cada 100 mil habitantes; el promedio de edad al diagnóstico fue de 28 años y el 90% de casos se clasificaron como EMRR.(5)

La mayoría de los pacientes presentan de manera inicial una forma *remitente recurrente* de la enfermedad donde existen recaídas clínicas seguidas por períodos de remisión (6). A la aparición de estos nuevos signos y síntomas neurológicos se le conoce como *brote*, y es la característica principal de este fenotipo de EM.(7) A pesar de que en la actualidad no existe un consenso para definir la severidad del brote, varios autores han propuesto que un cambio con respecto a la medición basal del EDSS ≤ 0.5 se puede clasificar como *leve*, entre 1-2.5 como *moderado* y > 2.5 como *severo*.(8,9)

CONCEPTO	DEFINICIÓN
<i>Brote</i>	Cualquier episodio de nueva focalización neurológica con duración mayor a 24 horas en ausencia de un proceso febril o infeccioso.
<i>Brote leve</i>	Evidencia de un episodio de nueva focalización neurológica con duración mayor a 24 horas en ausencia de un proceso febril o infeccioso que condiciona un cambio ≤ 0.5 en el puntaje del EDSS a partir del puntaje previo conocido.
<i>Brote moderado</i>	Evidencia de un episodio de nueva focalización neurológica con duración mayor a 24 horas en ausencia de un proceso febril o infeccioso que condiciona un cambio de 1-2.5 puntos en el EDSS a partir del puntaje previo conocido.
<i>Brote severo</i>	Evidencia de un episodio de nueva focalización neurológica con duración mayor a 24 horas en ausencia de un proceso febril o infeccioso que condiciona un cambio > 2.5 puntos del EDSS a partir del puntaje previo conocido.

La enfermedad de algunos pacientes evolucionará a una forma *secundaria progresiva*, la cual se caracteriza por un empeoramiento en la discapacidad a través del tiempo, independientemente de los brotes (10), mientras que en una cantidad menor de ellos la enfermedad se manifestará como una forma *primaria progresiva* en la que existe un incremento en los déficits neurológicos en ausencia de exacerbaciones y remisiones previas.(6)

Los conceptos del *empeoramiento asociado a recaídas* (*RAW*, por sus siglas en inglés) y *progresión independiente de la actividad de recaídas* (*PIRA*, por sus siglas en inglés) han permitido caracterizar mejor estas distintas etapas de la enfermedad.(11) Recientemente se ha propuesto la existencia de un período prodrómico en el que existen signos y síntomas que se manifiestan muchos años antes de la aparición de los hallazgos asociados a la enfermedad y que incluyen un deterioro en la salud general dentro de los 5 años previos al primer evento desmielinizante, disminución en las capacidades cognitivas y manifestaciones dermatológicas.(12)

El proceso patológico de la enfermedad se caracteriza por la interrupción de la barrera hematoencefálica, infiltración inflamatoria y activación de microglia que condicionan la desmielinización de tractos de sustancia blanca (13) mediante la pérdida de oligodendrocitos e infiltrados de linfocitos y macrófagos hacia la corteza y sustancia gris.(14) Se sabe que los linfocitos T juegan un papel primordial en la respuesta inmune durante un brote agudo en EM.(15) Aunque el proceso inflamatorio está presente en todas las etapas de la enfermedad.(16) Por su parte, el neutrófilo es una célula que representa una fuente de auto antígenos, por lo que su activación es estrechamente regulada mediante un mecanismo de *priming* donde la exposición a agentes (citocinas como TNF- α , IFN- γ , IL-6 o IL-8) permite su activación y posterior reclutamiento hacia los sitios de inflamación.(17)

Por su parte, los hallazgos que se obtienen de una biometría hemática suelen utilizarse para guiar la sospecha diagnóstica de un proceso inflamatorio sistémico, como la neutrofilia y linfopenia permiten orientar hacia cierto tipo de procesos inflamatorios o infecciosos.(18)

Se cree que en la esclerosis múltiple los neutrófilos son más abundantes que en un sujeto sano y que muestran cambios fenotípicos indicativos del *priming*, incluyendo una reducción en la tasa de apoptosis, una sobreexpresión de moléculas como TLR2, FPR1 y CD43, y la activación de mecanismos efectoras como degranulación y liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (*NETs* en inglés).(17)

En 1991 se demostró que existen niveles significativamente elevados de TNF- α en muestras de LCR de pacientes con formas crónicas de EM y que éstos se correlacionan al grado de discapacidad y progresión.(19) Diez años más tarde, el Dr. Gavin Giovannoni propuso la existencia de una relación entre los niveles séricos de algunos marcadores inflamatorios como sVCAM-1, sICAM-1, óxido nítrico, proteína C-reactiva, neopterin y TNF- α y los datos clínicos y radiológicos de actividad y progresión en estos pacientes, sin embargo no fue capaz de demostrar esta hipótesis.(20)

De acuerdo con esta premisa, se ha discutido el uso del *INL* en sangre periférica como un método económico y efectivo para demostrar inflamación sistémica en algunas enfermedades inflamatorias y cánceres.(21) Este índice se obtiene de dividir la cantidad de neutrófilos entre la cantidad de linfocitos de muestras séricas y en neurología ha sido utilizado en enfermedad cerebrovascular (22), hemorragia intracerebral (23) y enfermedad de Alzheimer.(24,25)

Los pioneros en promover el uso del *INL* como un marcador de actividad en EM fueron Demirci y colaboradores, quienes encontraron que un punto de corte de 2.04 era sugestivo del diagnóstico mientras que un corte de 3.9 sugería actividad de la enfermedad.(26) Por su parte, Guzel et. al. realizaron una revisión retrospectiva de 127 casos de EM agrupados según su EDSS y encontraron que aquellos con < 5 puntos tenían un índice de 2.12 +/- 0.87, mientras que en aquellos con un puntaje \geq 5 este índice fue de 4.88 +/- 3.71, demostrando que un EDSS más alto se correlacionaba con un incremento significativo en el *INL*.(27)

Un estudio retrospectivo de casos y controles realizado en Dinamarca encontró que por cada duplicación en el *INL*, el riesgo de desarrollar EM es 2.68.(18) Otro estudio realizado por Bisgaard y colaboradores encontró de forma estadísticamente significativa ($p < 0.001$) que los pacientes con un síndrome clínico aislado presentan un *INL* de 2.4, mientras que aquellos con neuritis óptica un índice de 2.5, los de

EMRR 2.5 y aquellos con formas recurrentes de la enfermedad un INL de 2.6, en comparación con el INL de los pacientes del grupo control que fue de 1.6.(28)

D'Amico y colaboradores realizaron un estudio con 84 pacientes recientemente diagnosticados con EM y los clasificó como pacientes con baja o alta actividad (definida por dos o más recaídas en el año previo y al menos una lesión captante de gadolinio al momento del estudio) previo al inicio de un fármaco modificador de la enfermedad y se encontró que el valor del INL fue mayor en aquellos pacientes que se clasificaron como de alta actividad.(21) Por otro lado, Hemond et. al. se enfocaron en demostrar que el INL es un marcador psico-neuro-inmunológico modulado por factores como el estrés, la depresión y el aislamiento social, y reportaron que el índice era más alto en pacientes que habían sido tratados con Ciclofosfamida y Fingolimod, pero era más bajo en pacientes tratados con Interferones y Natalizumab.(29)

Estos últimos estudios destacan por haber tomado en cuenta el uso de fármacos modificadores de la enfermedad, los cuales pueden ser capaces de alterar la función inmunológica. Por ejemplo, fármacos como los moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato (*Fingolimod*, *Siponimod* y *Ozanimod*), los que interfieren con la activación del factor nuclear Nrf2 (*Dimetilfumarato* y *Diroximelfumarato*), *Teriflunamida*, *Cladribina* y los anticuerpos monoclonales anti-CD20 (*Rituximab*, *Ocrelizumab* y *Ofatumumab*) podrían llegar a modificar el índice neutrófilo-linfocitario (30), aunque no existe bibliografía concreta al respecto. Adicionalmente, es posible que el tiempo de evolución de la enfermedad así como el tiempo de recolección de muestras séricas haya impactado en los resultados de algunos estudios, por lo que los marcadores inflamatorios podrían no correlacionar adecuadamente con la severidad de la actividad en la enfermedad.(20)

Por ende, el objetivo de este trabajo fue comparar el índice neutrófilo-linfocitario en brote leve, moderado y severo de esclerosis múltiple en la población mexicana de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

JUSTIFICACIÓN

Múltiples estudios han demostrado que el índice neutrófilo-linfocitario puede reflejar adecuadamente la severidad de la actividad en esclerosis múltiple, según el EDSS. Sin embargo, son pocos los estudios a nivel global que se han dado a la tarea de estratificar la severidad del brote de acuerdo al INL, además de que no existen tales estudios en la población mexicana.

La presente tesis se dio a la tarea de investigar, mediante un estudio transversal, los casos de pacientes que buscaron atención médica en el servicio de Atención Continua del Centro Médico Nacional Siglo XXI bajo la impresión diagnóstica de brote de esclerosis múltiple, clasificarlos como brote leve, moderado o severo y realizar la medición del índice neutrófilo-linfocitario a partir de la biometría hemática solicitada en el momento de su valoración. Demostrar la actividad de la enfermedad y el uso de métodos de fácil acceso y bajo costo, como lo es el INL, permite identificar apropiadamente a aquellos casos que requieren atención o tratamiento más específicos.

Como aportación tras concluir este estudio, se darán a conocer estos datos a regiones o instituciones con la intención de optimizar recursos considerando que se podrá reducir gastos en estudios costosos e incluso contribuir a que exista una selección más adecuada de los tratamientos que se dirigirán a tipos específicos de pacientes, con la finalidad de que los pacientes con EM reciban una mejor atención de los brotes y tratar de reducir la discapacidad por la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad, el diagnóstico de Esclerosis Múltiple se realiza mediante la demostración de criterios clínicos y radiológicos, sin embargo, aún carecemos de la implementación de métodos económicos y accesibles para determinar de forma objetiva si los síntomas de un paciente corresponden a un brote de la enfermedad o no.

Tan sólo en México se estima que existen más de 18 mil pacientes con Esclerosis Múltiple, y los costos que la enfermedad y sus brotes generan, implican un fuerte impacto sobre los gastos del sistema de salud, de los pacientes y familiares que las sufren. Actualmente carecemos de una herramienta que nos permita tratar de predecir la severidad de los brotes. Esta situación nos obliga a realizarnos la siguiente pregunta: ¿cuál es el índice neutrófilo-linfocitario de la población con esclerosis múltiple de Centro Médico Nacional Siglo XXI de acuerdo con la severidad de su brote?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar el índice neutrófilo-linfocitario en los pacientes con brote leve, moderado y severo de esclerosis múltiple en la población mexicana que acudió al servicio de Admisión Continua del Centro Médico Nacional Siglo XXI del año 2015 al 2024.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Describir las características demográficas de los pacientes con esclerosis múltiple que consultan en Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Desarrollar las variables clínicas y farmacológicas de estos pacientes.
- Conocer las características paraclínicas de los pacientes.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Si el índice neutrófilo-linfocitario se eleva durante situaciones de inflamación sistémica, entonces un índice alto refleja actividad durante un brote de esclerosis múltiple.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional analítico, transversal, unicéntrico.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social diagnosticados con diagnóstico de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente que acudieron al servicio de Admisión Continua del Centro Médico Nacional Siglo XXI bajo la impresión diagnóstica de brote de la enfermedad entre el período de marzo 2015 a junio 2024.

CARACTERÍSTICAS DEL LUGAR

Servicio de Admisión Continua del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

MUESTRA

Debido a la baja prevalencia de Esclerosis Múltiple, así como la falta de afluencia a nuestro servicio hospitalario durante el período de pandemia por Covid-19 (2019- inicios del 2022), en este estudio se realizará un muestreo NO probabilístico por casos consecutivos de sujetos que cumplan con los criterios de inclusión en el tiempo mencionado.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

▪ CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes que acudieron al servicio de Admisión Continua del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social entre el período de marzo 2015 y junio 2024, mayores de 18 años con las siguientes características:
2. Diagnóstico de Esclerosis Múltiple remitente recurrente según los criterios de McDonald 2017
3. Que cumpla con la definición de *brote de esclerosis múltiple*:
 - Cualquier episodio de nueva focalización neurológica con duración mayor a 24 horas en ausencia de un proceso infeccioso o febril; o
 - lesiones captantes de gadolinio en resonancia magnética de encéfalo o médula con correlación clínica.

▪ **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Pacientes conocidos con el diagnóstico de Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva o Secundaria Progresiva.
2. Aquellos pacientes a quienes no se les haya realizado una toma de biometría hemática al momento de la valoración.
3. Documentación del uso de esteroide durante los 30 días previos a la valoración.

VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

Variable dependiente:

INL

Variables independientes:

Sexo

Edad

EDSS Brote

EDSS Basal

Diferencial EDSS

Neutrófilos Brote

Linfocitos Brote

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo de Variable	Operacionalización	Escala	Unidad de medida
Sexo	Cualitativa nominal Independiente	Masculino Femenino	Nominal dicotómica	Masculino Femenino
Edad	Cuantitativa discreta Independiente	Tiempo, en años, que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Continua	Años
EDSS Brote	Cuantitativa continua Independiente	Puntaje del 0 al 10, donde 0 representa a un paciente sin datos de discapacidad y 10 representa la muerte asociada a la enfermedad, de acuerdo con la <i>Krutzke's</i>	Continua	Puntos en Escala EDSS

		<i>Functional Systems and Expanded Disability Status Scale</i>		
EDSS Basal	Cuantitativa continua Independiente	Puntaje del 0 al 10, donde 0 representa a un paciente sin datos de discapacidad y 10 representa la muerte asociada a la enfermedad, de acuerdo con la <i>Krutzke's Functional Systems and Expanded Disability Status Scale</i>	Continua	Puntos en Escala EDSS
Diferencial EDSS	Cuantitativa continua Dependiente	Representa la resta del "EDSS Brote" menos el "EDSS Basal"	Continua	Puntos en Escala EDSS
Neutrófilos Brote	Cuantitativa continua Independiente	Medición de neutrófilos en sangre a través de una biometría hemática realizada en el momento de la valoración del brote.	Continua	células/mm ³
Linfocitos Brote	Cuantitativa continua Independiente	Medición de linfocitos en sangre a través de una biometría hemática realizada en el momento de la valoración del brote.	Continua	células/mm ³
ÍNL	Cuantitativa continua Dependiente	<i>Índice neutrófilo-linfocitario</i> , obtenido de dividir el número de neutrófilos entre el número de linfocitos de una misma muestra de biometría hemática.	Continua	Índice

PROCEDIMIENTOS

Se capturaron los datos requeridos para el estudio a través de una hoja de recolección de la que fueron omitidos datos sensibles (nombre, número de seguridad social) y posteriormente se vaciaron los resultados a un formato electrónico en Excel.

Se seleccionó a los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión para brote de EM y se clasificaron en 3 grupos según el grado de severidad del brote. Mediante un análisis estadístico se compararon las condiciones basales y de seguimiento que presentó cada uno de los grupos y posteriormente se realizó una comparación entre grupos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio trasversal de pacientes con EM y brotes evaluados en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI entre de marzo 2015 y junio 2024, clasificándose según la severidad de los brotes para comparación según el índice linfocitario.

Con los resultados se realizó un estudio multivariado, observándose el comportamiento de las variables.

En las variables cuantitativas se revisó su distribución mediante la prueba de normalidad de Kolmogórov-Smirnov.

Para en análisis entre grupos se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) para comparar las medias de los tres grupos. Para los datos no normales, se usó la prueba de Kruskal-Wallis.

Se utilizaron pruebas de estadística inferencial descritas para fines de comparación entre muestras relacionadas:

- Diferencias entre grupos, las variables cuantitativas con distribución normal paramétricas con prueba T de Student para grupos relacionados o independientes en caso de comparación de dos grupos.
- Diferencias entre grupos, las variables cuantitativas sin distribución normal no paramétricas, prueba U de Mann-Whitney para dos grupos independientes.

Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de χ^2 Chi-cuadrada. El análisis se realizó en el programa estadístico SPSS versión 25.

ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo de tesis fue realizado bajo las disposiciones establecidas en la declaración de Helsinki de 1964, la Asociación Médica Mundial sobre principios

éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, el protocolo de Estambul y la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 y reglamento del artículo 17 de la ley General de Salud en materia de investigación para la salud. Este estudio se cataloga *sin riesgo* debido a que no implica la realización de intervenciones o modificación en las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio, no se intervino en su manejo, los datos fueron obtenidos a través del historial de expediente físico y electrónico con él que se cuenta en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se garantiza la confidencialidad de los participantes según lo establecido en el artículo 21 fracción VIII la ley General de Salud. No se tuvo contacto directo con los sujetos incluidos; no existió riesgo en los sujetos incluidos. La selección de sujetos incluidos se realizó mediante un muestreo no probabilístico por casos consecutivos en el tiempo establecido en este protocolo. El beneficio es la generación de conocimiento.

Los datos obtenidos se mencionan en la hoja de recolección donde se garantizó la confidencialidad de los pacientes al no incluir datos sensibles como nombre o número de seguridad social. Se realizó una carta de disentimiento de consentimiento informado.

Este protocolo obtuvo información sobre el comportamiento del índice neutrófilo-linfocitario y la severidad de los brotes en EM; la información obtenida será difundida entre la comunidad médica que trata a los pacientes con EM, esperando impactar en una mejor atención en los servicios de urgencias para el manejo de los brotes.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los investigadores asociados no cuentan con conflicto de interés alguno en relación al estudio.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

EXPERIENCIA DEL GRUPO

Todos los investigadores participantes en este protocolo de investigación cuentan con amplia experiencia en el área clínica relacionada a Esclerosis Múltiple y el área de investigación clínica.

RECURSOS

- Recursos humanos: Equipo médico se encargó de la identificación de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, el investigador capturó la información pertinente en la hoja de recolección en formato electrónico para posterior análisis estadístico.
- Materiales: Computadoras con software Office y SPSS versión 25, hojas de recolección impresas.
- Financiamiento: No se requiere financiamiento externo, todo el material es proporcionado por los investigadores participantes y encargados de este protocolo.
- Infraestructura: Se cuenta en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Factibilidad: El estudio es factible ya que la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI cuenta con una población activa de personal clínico suficiente para realizar el presente estudio.

RESULTADOS

En el estudio se recabaron datos de un total de 183 pacientes, sin embargo se excluyeron 29 pacientes cuyos hallazgos por interrogatorio y exploración neurológica de acuerdo con la nota, fueron compatibles con una exacerbación, y que fueron corroborados mediante hallazgos paraclínicos (examen general de orina con evidencia de infección de vías urinarias o radiografía simple de tórax con evidencia de proceso neumónico). Se analizaron los datos de los 154 pacientes restantes.

Referente a la distribución por sexo, se respeta lo reportado en la literatura pues encontramos que el 65.58% (101/154) de los casos corresponden a mujeres mientras que el 34.42% (53/154), a hombres, para una relación 1.9:1. La edad media al momento del brote fue de 34 años con una máxima de 59 años y una mínima de 18 años (DE \pm 9.1). De estos pacientes, el 92.21% (142/154) se clasificaron como una forma Remitente Recurrente, el 0.65% (1/154) como una forma Primaria Progresiva y el 7.14% (11/154) como Secundaria Progresiva al momento del brote. El tiempo de evolución de la enfermedad fue de una media de 71.6 meses (de 1 a 360 meses), y en promedio se registró un EDSS basal de 1.5 (DE \pm 1.1).

El 46.10% (71) de los pacientes reportó el hábito de tabaquismo, bien sea al momento de su valoración o dentro de su historial clínico. Como comórbidos principales asociados, encontramos una alta prevalencia de cefalea (7.79%), depresión (7.14%) e hipotiroidismo (5.84%). Otros incluyeron diabetes mellitus (4.55%), asma (3.25%), epilepsia e hipertensión (2.6%), ansiedad (1.95%), dislipidemia y psoriasis (1.3%) así como colecistitis crónica, glaucoma, obesidad, SAOS y VPH (0.65%).

Respecto a los síntomas con los que nuestros pacientes debutaron su enfermedad, encontramos que la queja prominente fue la neuritis óptica (32.47%) predominantemente del ojo izquierdo (22 VS 21 casos) y bilateral en sólo 7 casos,

seguido por el síndrome cerebeloso (19.48%), síntomas motores (14.94%), síndromes del tallo/neuropatías craneales (11.04%), datos meramente sensitivos en 9.09% y síndromes medulares incompletos en 8.44% de casos.

Por otro lado, durante los brotes predominaron los hallazgos motores (23.38%), seguidos de síntomas sensitivos (17.53%), del síndrome cerebeloso (15.58%), síndrome medular incompleto (13.64%) y neuritis óptica (12.99%).

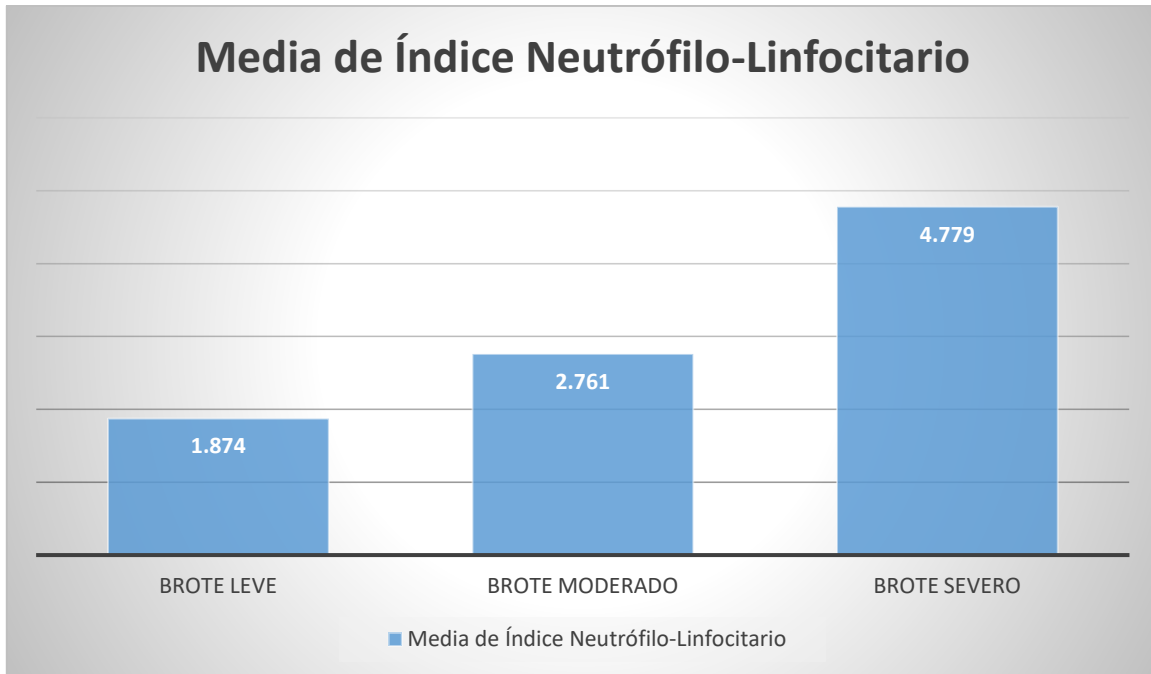
Del total de pacientes, el 20.8% (32/154) fueron clasificados como un brote severo, el 53.2% (82/154) como moderado y el 26% (40/154) como leve. Dentro del grupo de brote severo, la edad media de los sujetos fue de 34 años (DE \pm 10.5), en el de brote moderado fue de 34 (DE \pm 8) y en el de brote leve fue de 35 (DE \pm 9).

La media de neutrófilos registrados según los datos de laboratorio fue de 5.4 para el grupo completo, de 4.12 para el grupo de brote Leve, de 5.49 para el grupo de brote Moderado y de 7.03 para el grupo de brote Severo; asimismo la media de linfocitos registrados fue de 2.25 en el acumulativo, 2.5 para el grupo Leve, 2.34 para el grupo Moderado y 1.66 para el grupo Severo. **(Tabla 1).**

	TOTAL	LEVE	MODERADO	SEVERO
Neutrófilos	5.4 (DE \pm 3.09)	4.12 (DE \pm 2.28)	5.49 (DE \pm 3.05)	7.03 (DE \pm 3.4)
Linfocitos	2.25 (DE \pm 1.12)	2.5 (DE \pm 1.36)	2.34 (DE \pm 1.05)	1.66 (DE \pm 0.73)
Índice	2.9 (DE \pm 2.07)	1.87 (DE \pm 0.97)	2.76 (DE \pm 10.9)	4.77 (DE \pm 2.33)

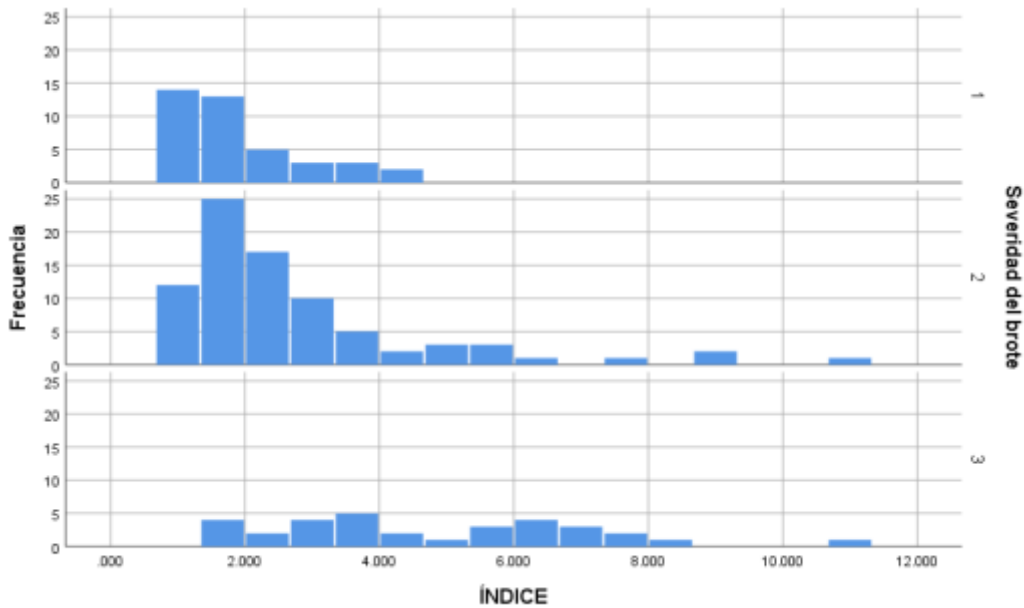
Tabla 1

De forma similar, se reporta un índice Neutrófilo-Linfocitario promedio de 1.874 en el grupo de brote Leve (1), 2.761 para el grupo de brote Moderado (2) y 4.779 para el grupo de brote Severo (3). **(Gráfica 1, Tabla 1)**



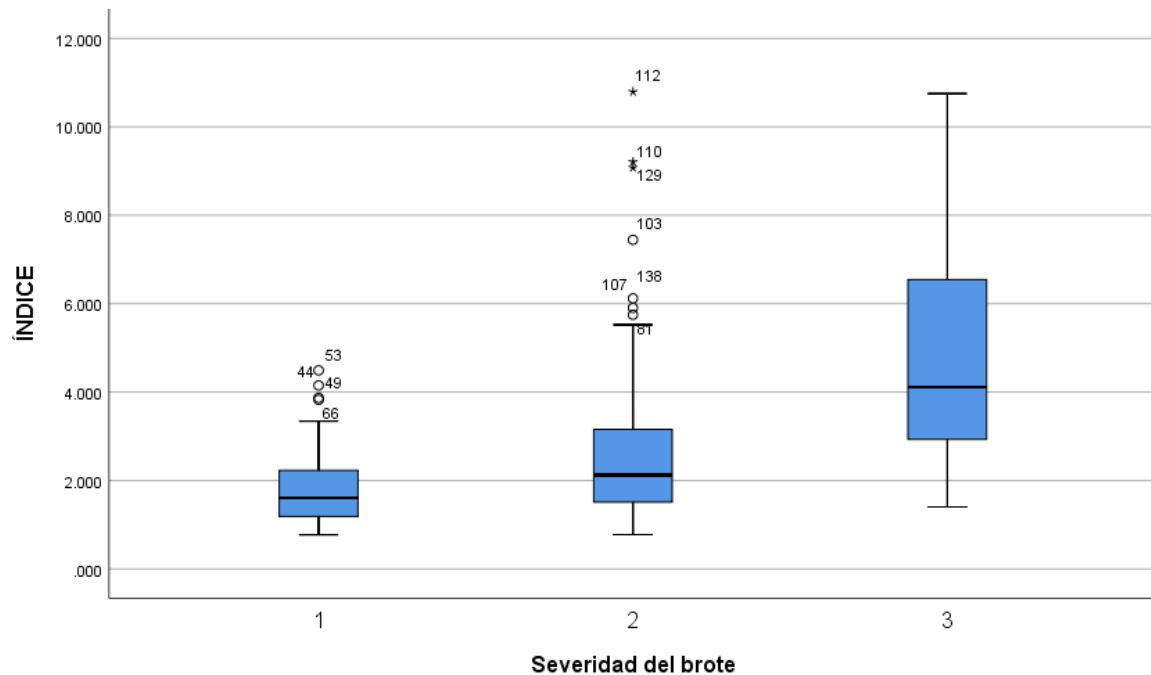
Gráfica 1

La **Gráfica 2** muestra la distribución de frecuencias con las que se presentaron las frecuencias con respecto al tipo de brote Leve (1), Moderado (2) o Severo (3). Se observa una distribución homogénea y similar entre los dos primeros grupos, mientras que el último grupo muestra una distribución más heterogénea.



Gráfica 2

Se realizó un análisis de medias mediante ANOVA tomando una significancia estadística de 0.016 por corrección de Bonferroni. Se encontró que no existe mayor diferencia en medias entre los grupos brote Leve y Moderado. En el grupo de brote Severo, la media fue significativamente más alta en comparación con el grupo de brote Leve $p < 0.016$ (IC 1.67-4.13) y en comparación con el grupo de brote Moderado un valor $p < 0.016$ (IC .94-3.064). **(Gráfica 3)**



Gráfica 3

DISCUSIÓN

Tras la realización del análisis estadístico mediante ANOVA se encontró una diferencia importante entre el grupo del brote Severo y el grupo de brote Moderado con una $p < 0.016$ (IC .94-3.064) que existe una diferencia estadísticamente significativo, sin embargo la diferencia entre el grupo de brote Severo en comparación con el grupo de brote Leve con una $p < 0.016$ (IC 1.67-4.13) si tiene un fuerte valor estadísticamente significativo y clínicamente confiable.

Otros estudios han reportado resultados similares en poblaciones completamente distintas a la nuestra. Hasselbach y sus colegas encontraron que por cada duplicación del INL, la probabilidad de diagnosticar esclerosis múltiple se incrementaba 2.68 veces, sin embargo con una débil asociación con las escalas de severidad.(18) Bisgaard demostró que en aquellos pacientes en fase remitente recurrente de la enfermedad, el índice suele ser más elevado, sin embargo tampoco logró demostrar una relación entre el índice y el EDSS (28), sin embargo un estudio distinto encontró que un INL más elevado incrementa el riesgo de actividad de la enfermedad en esta cohorte.(21) Este estudio demuestra que, para la población mexicana con Esclerosis Múltiple, encontrar un índice Neutrófilo-Linfocitario elevado se corresponde con un brote severo de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio propone que es posible utilizar el índice neutrófilo-linfocitario como un recurso en países en vías de desarrollo para distinguir aquellos brotes leves de los severos, y de esta forma apoyar en una toma de decisiones más orientada que permita administrar mejor los recursos. Reconocemos que las principales limitantes de este estudio están en una muestra pequeña y que, al tratarse de un estudio retrospectivo, existen factores que no es posible controlar, particularmente en el contexto de la toma, manejo y procesamiento de las muestras séricas de las cuales se han obtenido los neutrófilos y linfocitos séricos para formular el índice neutrófilo-linfocitario. En este contexto, consideramos que existe oportunidad para mejorar y que es necesario continuar investigando al respecto.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

“Estratificación del Índice Neutrófilo-Linfocitario de acuerdo a la severidad del brote en pacientes mexicanos con Esclerosis Múltiple”

Dr. Arturo Corella Arce: elaboración de protocolo.

Dra. Brenda Bertado Cortés: recolección de muestra y supervisión de avances.

Dra. Diana Gómez Madrigal: análisis estadístico y supervisión de avances.

Actividades	2022	2023			2024		
	Diciembre	Enero - Abril	Mayo - Agosto	Septiembre - Diciembre	Enero - Abril	Mayo - Agosto	Septiembre - Diciembre
Selección de tema							
Elaboración del protocolo							
Envío a autorización							
Selección de pacientes							
Llenado de hojas de recolección							
Análisis de resultados							
Redacción de resultados							
Elaboración de manuscrito							
Envío a publicación							

REFERENCIAS

1. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018 Nov 8;4(1):43. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-018-0041-4>
2. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018 Feb;17(2):162–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442217304702>
3. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler J* [Internet]. 2020 Dec 11;26(14):1816–21. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458520970841>
4. Bertado-Cortés B, Villamil-Osorio L, Carrera-Pineda R, Martínez-Cortés C, Guerrero-Canera J. Características clínicas y demográficas de los pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54(2):186–90.
5. Multiple Sclerosis International Federation. *Epidemiology* [Internet]. 2020. Available from: www.atlasofms.org/
6. Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Front Immunol* [Internet]. 2019 Jan 10;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.03116/full>
7. Kalincik T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2015;44(4):199–214. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/382130>
8. Ramo-Tello C, Grau-López L, Tintoré M, Rovira A, Ramió i Torrenta L, Brieva L, et al. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. *Mult Scler J* [Internet]. 2014 May 21;20(6):717–25. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458513508835>
9. Howlett-Prieto Q, Oommen C, Carrithers MD, Wunsch DC, Hier DB.

- Subtypes of relapsing-remitting multiple sclerosis identified by network analysis. *Front Digit Heal* [Internet]. 2023 Jan 11;4. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fdgth.2022.1063264/full>
10. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2021 Feb 23;325(8):765–79.
 11. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, Ocampo A, Hatami F, Čuklina J, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain* [Internet]. 2022 Sep 14;145(9):3147–61. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/145/9/3147/6519354>
 12. Makhani N, Tremlett H. The multiple sclerosis prodrome. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2021 Aug 21;17(8):515–21. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41582-021-00519-3>
 13. Absinta M, Lassmann H, Trapp BD. Mechanisms underlying progression in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(3):277–85.
 14. Stys PK, Tsutsui S. Recent advances in understanding multiple sclerosis. *F1000Research* [Internet]. 2019 Dec 13;8:2100. Available from: <https://f1000research.com/articles/8-2100/v1>
 15. Zhou Q, Jia R, Dang J. Correlation between the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Multiple Sclerosis: Recent Understanding and Potential Application Perspectives. de Carvalho M, editor. *Neurol Res Int* [Internet]. 2022 Oct 26;2022:1–10. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/nri/2022/3265029/>
 16. Yetkin MF, Mirza M. Neutrophil to-lymphocyte ratio as a possible predictor of prognosis in recently diagnosed multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 2020 Sep 15;346:577307.
 17. Naegele M, Tillack K, Reinhardt S, Schippling S, Martin R, Sospedra M. Neutrophils in multiple sclerosis are characterized by a primed phenotype. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2012 Jan;242(1–2):60–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165572811003328>
 18. Hasselbalch IC, Søndergaard HB, Koch-Henriksen N, Olsson A, Ullum H,

- Sellebjerg F, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with multiple sclerosis. *Mult Scler J - Exp Transl Clin* [Internet]. 2018 Nov 28 [cited 2023 Jul 25];4(4). Available from:
<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2055217318813183>
19. Sharief MK, Hentges R. Association between Tumor Necrosis Factor- α and Disease Progression in Patients with Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 1991 Aug 15;325(7):467–72. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199108153250704>
 20. Giovannoni G, Miller DH, Losseff NA, Sailer M, Lewellyn-Smith N, Thompson AJ, et al. Serum inflammatory markers and clinical/MRI markers of disease progression in multiple sclerosis. *J Neurol* [Internet]. 2001 Jun 1;248(6):487–95. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s004150170158>
 21. D'amico E, Zanghì A, Romano A, Sciandra M, Alberto G, Palumbo M, et al. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio is Related to Disease Activity in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. 2019 [cited 2023 Jul 25]; Available from: www.mdpi.com/journal/cells
 22. Tokgoz S, Kayrak M, Akpinar Z, Seyithanoğlu A, Güney F, Yürüten B. Neutrophil Lymphocyte Ratio as a Predictor of Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2013 Oct;22(7):1169–74. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1052305713000177>
 23. Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, Silvestrini M. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts the Outcome of Acute Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* [Internet]. 2016 Jun;47(6):1654–7. Available from:
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.116.013627>
 24. Sayed A, Bahbah EI, Kamel S, Barreto GE, Ashraf GM, Elfil M. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease: Current understanding and potential applications. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2020 Dec;349:577398. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165572820305336>
 25. Evlice A, Şanlı ZS, Boz PB. The importance of Vitamin-D and Neutrophil-Lymphocyte Ratio for Alzheimer's Disease. *Pakistan J Med Sci* [Internet].

2023 Mar 27;39(3). Available from:

<https://www.pjms.org.pk/index.php/pjms/article/view/7024>

26. Demirci S, Demirci S, Kutluhan S, Koyuncuoglu HR, Yurekli VA. The clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in multiple sclerosis. <http://dx.doi.org/10.3109/0020745420151050492> [Internet]. 2015 Aug 2 [cited 2023 Jul 25];126(8):700–6. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00207454.2015.1050492>
27. Guzel I, Mungan S, Oztekin ZN, Ak F. Is there an association between the Expanded Disability Status Scale and inflammatory markers in multiple sclerosis? *J Chinese Med Assoc* [Internet]. 2016 Feb;79(2):54–7. Available from: <https://journals.lww.com/02118582-201602000-00003>
28. Bisgaard AK, Pihl-Jensen G, Frederiksen JL. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as disease activity marker in multiple sclerosis and optic neuritis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2023 Jul 25];18:213–7. Available from: <http://www.msard-journal.com/article/S2211034817302663/fulltext>
29. Hemond CC, Glanz BI, Bakshi R, Chitnis T, Healy BC. The neutrophil-to-lymphocyte and monocyte-to-lymphocyte ratios are independently associated with neurological disability and brain atrophy in multiple sclerosis. *BMC Neurol* [Internet]. 2019 Dec 12;19(1):23. Available from: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-019-1245-2>
30. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med* [Internet]. 2020 Dec;133(12):1380-1390.e2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934320306021>

ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No. De Identificación _____

Fecha de registro _____

Sexo: () H () M Edad al diagnóstico de EM (años) _____

Antecedentes:

Familiares con EM: NO SI Quien _____

Tabaquismo: () ACTIVO () PASIVO () NEGATIVO

Comórbidos inmunológicos: () Hipotiroidismo () LES () Vitíligo () Psoriasis

Otro _____

Diagnóstico de Esclerosis Múltiple:

Síntoma debut _____ EDSS al diagnóstico _____

TME actual: _____

TME previa: _____

Fenotipo de EM al diagnóstico: () CIS () EM RR () EM PP () EM SP

Tiempo entre el diagnóstico y el brote (meses) _____ Debut de EM SI () NO ()

EDSS al brote _____ EDSS previo a brote _____ Clasificación del brote (Leve) (Moderato) (Grave)

Describe el EDSS: Motor ___ Visual ___ Tallo ___ Sensitivo ___ Cerebelo ___ Esfínteres ___

Deambulación _____ Total _____.

Linfocitos séricos al brote (miles/uL) _____ neutrófilos séricos al brote (miles/uL) _____

Índice neutrófilo- linfocito _____

Notas:

Datos del responsable: _____

ANEXO 2. SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha: 25 /04/2024



SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de **Instituto Mexicano del Seguro Social** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **“Estratificación del Índice Neutrófilo-Linfocitario de acuerdo a la severidad del brote en pacientes mexicanos con Esclerosis Múltiple”** es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos, asegurando la confidencialidad del paciente con omisión de datos sensibles:

- a) Expediente clínico físico
- b) Expediente electrónico sistema ECE
- c) Del expediente físico y electrónico se obtendrán solo las variables registradas en la hoja de recolección, corresponden a las siguientes:
 - ÍNL
 - Sexo
 - Edad
 - EDSS Brote
 - EDSS Basal
 - Diferencial EDSS
 - Neutrófilos Brote
 - Linfocitos Brote

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **“Estratificación del Índice Neutrófilo-Linfocitario de acuerdo a la severidad del brote en pacientes mexicanos con Esclerosis Múltiple”** cuyo propósito es producto es la realización de un protocolo de investigación para la obtención del grado **Medico Especialista en Neurología**.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente
Investigador(a) Principal
Nombre: Brenda Bertado Cortés
Categoría contractual: Médico especialista en neurología

ANEXO 3 CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Carta de confidencialidad

Ciudad de México, a 13 de febrero 2024

La C. Brenda Bertado Cortes, **Medico Neurólogo** con el proyecto titulado:

“Estratificación del Índice Neutrófilo-Linfocitario de acuerdo a la severidad del brote en pacientes mexicanos con Esclerosis Múltiple”

correo electrónico: bertadobrenda@hotmail.com , Domicilio Calle Nicaragua #9, C.P. 06780, Ciudad de México. Me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Atentamente



Brenda Bertado Cortés

Investigador Responsable