



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

Factores pronósticos asociados a mayor discapacidad funcional en
pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente atendidos en el
Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo

AUTORES:

Moscoso Cevallos, Simone Antonella

Motte Bonilla, Daniel Nicolás

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:

MÉDICO

TUTOR:

Dr. Landívar Varas, Xavier Francisco

Guayaquil, Ecuador

03 de mayo del 2020



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **Moscoso Cevallos, Simone Antonella** como requerimiento para la obtención del título de **Médico**.

TUTOR

f. _____

Dr. Landívar Varas, Xavier Francisco

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____

Dr. Aguirre Martínez, Juan Luis

Guayaquil, 03 de mayo del 2020



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **Motte Bonilla, Daniel Nicolás** como requerimiento para la obtención del título de **Médico**.

TUTOR

f. _____

Dr. Landívar Varas, Xavier Francisco

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____

Dr. Aguirre Martínez, Juan Luis

Guayaquil, 03 de mayo del 2020



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, Moscoso Cevallos, Simone Antonella

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **Factores pronósticos asociados a mayor discapacidad funcional en pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente atendidos en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo**, previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, 03 de mayo del 2020

LA AUTORA

f. Antonella

Moscoso Cevallos, Simone Antonella



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, Motte Bonilla, Daniel Nicolás

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **Factores pronósticos asociados a mayor discapacidad funcional en pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente atendidos en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo**, previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, 03 de mayo del 2020

EL AUTOR

f. _____

Motte Bonilla, Daniel Nicolás



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, Moscoso Cevallos, Simone Antonella

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Factores pronósticos asociados a mayor discapacidad funcional en pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente atendidos en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, 03 de mayo del 2020

LA AUTORA:

f. Antonella

Moscoso Cevallos, Simone Antonella



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, Motte Bonilla, Daniel Nicolás

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Factores pronósticos asociados a mayor discapacidad funcional en pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente atendidos en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

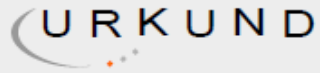
Guayaquil, 03 de mayo del 2020

EL AUTOR:

f. _____

Motte Bonilla, Daniel Nicolás

REPORTE URKUND



Urkund Analysis Result

Analysed Document:	Tesis Moscoso-Motte Final.docx (D67348206)
Submitted:	4/3/2020 12:57:00 AM
Submitted By:	motteb_daniel@hotmail.com
Significance:	0 %

Sources included in the report:

Instances where selected sources appear:

0

Moscoso Cevallos, Simone Antonella

Motte Bonilla, Daniel Nicolás

AGRADECIMIENTO

Agradezco primeramente a Dios quien ha sido mi guía en todo momento, por su amor conmigo al bendecirme con mis padres, Gabriela Cevallos y Mauricio Moscoso, pues ellos son las personas más importantes de mi vida, quienes me han apoyado incondicionalmente a lo largo del tiempo, enseñándome a seguir adelante pese a los obstáculos con la bendición de Dios. Mis padres siempre han creído en mí y han sacrificado muchas cosas en su vida para que nada me falte, ellos son y serán por siempre el pilar más importante que tengo para cumplir mis metas en todo ámbito de mi vida.

Quiero agradecer a Daniel Motte, mi compañero y pareja de muchas aventuras dentro de esta carrera tan sacrificada, donde mutuamente hemos sido el apoyo del uno y del otro, él ha sido una persona maravillosa la cual la vida me ha regalado y hemos vivido muchos altos y bajos que nos han ayudado a crecer no solo profesionalmente si no también como personas, donde juntos hemos podido aprender y culminar esta etapa que compartimos, dejándonos muchos recuerdos alegres y aprendizajes de vida.

Agradezco a mis docentes, sobre todo a nuestro tutor de tesis, el Dr. Landívar, quien nos ha guiado con tanta paciencia y amabilidad durante la elaboración de esta investigación médica. Por último, quiero agradecer a todas las personas no mencionadas pero que igual siguen siendo muy especiales para mí que siempre están a mi lado soportándome y apoyándome en toda etapa de mi vida.

- Antonella Moscoso Cevallos -

En primer lugar, quiero darle gracias a Dios porque es por Él que llegar hasta este punto fue posible, es Él quien así lo ha querido. Nuestro Padre lleno de amor nos ha dado las fuerzas y los medios para superar cada obstáculo a lo largo de nuestras vidas y, ahora último, nos ha permitido culminar este primer, pero gran paso, de nuestra formación como médicos al servicio de la sociedad. Gracias Dios porque solo tú conoces todos los bajos y altos que hemos experimentado a lo largo de esta aventura llamada Medicina y siempre has estado presente, obrando para que aprendamos alguna lección y pendiente de nuestro progreso.

Agradezco a toda mi familia por apoyarme a lo largo de la carrera, cada uno aportó con un granito de arena, siempre preocupados por mí y alentándome en todo momento, sin duda fueron mi motor. Mención especial a mis padres, Mariuxi Bonilla y Emmerick Motte, gran parte de lo que soy será siempre gracias a ustedes, quienes con mucho amor lo han dado todo por mí. Siempre han buscado mi bienestar, que nada me falte y me han formado con su ejemplo en valores clave para poder ser mejor persona. Les doy muchas gracias por sus sacrificios y todo el amor que me han brindado, se los deberé el resto de mi vida, los amo infinitamente.

Gracias a mi pareja y compañera de tesis, Antonella Moscoso, por ser siempre luz en mi camino y por enseñarme que solo se avanza más rápido, pero acompañado se llega más lejos. Has estado a mi lado en todo momento de estos últimos años, haciéndolos amenos, dividiendo las angustias y multiplicando las alegrías. Desde el primer día de la carrera hasta el último hemos superado cada obstáculo juntos, apoyándonos mutuamente, no nos faltemos nunca.

Un agradecimiento especial a nuestro tutor de tesis, el Dr. Xavier Landívar Varas, por guiarnos en la realización de este proyecto paso a paso, siempre con paciencia y con su tan característica manera de trabajar: sistemática, pulcra, eficiente. No se nos pudo haber asignado un tutor más espléndido, un gusto haber trabajado junto usted.

- Daniel Motte Bonilla -

DEDICATORIA

Esta tesis es dedicada a mi familia, amigos y profesores que fueron mi apoyo y mi pilar fundamental para seguir adelante todos los días en mi carrera universitaria. También quiero dedicarla especialmente a todos los trabajadores de la salud que han estado al frente de la batalla durante esta situación caótica que estamos viviendo actualmente.

- Antonella Moscoso Cevallos -

Al Dr. Raúl Bonilla Andrade, mi abuelo amado, mi ejemplo e inspiración como médico, mi ángel de la guarda...

Y a Mariuxi Bonilla y Emmerik Motte, mis padres, mi pilar a lo largo de toda mi vida, simplemente no imagino todo este camino sin ustedes...

- Daniel Motte Bonilla -



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

Dr. Diego Vásquez Cedeño

DOCENTE TITULAR DE EPIDEMIOLOGÍA

f. _____

Dr. Christian Elías Ordóñez

DOCENTE TITULAR DE PARASITOLOGÍA Y MICOLOGÍA

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVOS	4
Objetivo General.....	4
Objetivos específicos	4
MARCO TEÓRICO.....	5
CAPÍTULO I.....	5
1. Esclerosis Múltiple	5
1.1. Definición	5
1.2. Epidemiología.....	5
1.2.1. En el mundo	5
1.2.2. En Ecuador	7
1.3. Fisiopatología.....	7
1.4. Causas y factores de riesgo	8
1.5. Fenotipos y curso de la Esclerosis Múltiple	9
1.5.1. Clasificación tradicional de 1996.....	9
1.5.1.1. Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente	9
1.5.1.2. Esclerosis Múltiple Progresiva Secundaria	9
1.5.1.3. Esclerosis Múltiple Progresiva Primaria	10
1.5.1.4. Esclerosis Múltiple Progresiva Recurrente	10
1.5.2. Nueva clasificación de 2013	10
1.5.2.1. Actividad de la enfermedad.....	11
1.5.2.2. Progresión de la enfermedad	11
1.5.2.3. Esclerosis Múltiple de curso recurrente remitente	11
1.5.2.4. Esclerosis Múltiple de curso progresivo	12
1.6. Manifestaciones clínicas	12
1.7. Diagnóstico	13
1.8. Tratamiento.....	15
1.8.1 Tratamiento de las recaídas	15
1.8.2. Terapia modificadora de la enfermedad.....	15
1.8.3. Tratamiento sintomático.....	16
CAPÍTULO II.....	17
2. Factores pronósticos de la Esclerosis Múltiple.....	17
2.1. Factores epidemiológicos	17
2.2. Factores clínicos	18

2.3. Biomarcadores	18
2.4. Factores imagenológicos.....	18
CAPÍTULO III	18
3. Escala de valoración funcional de la esclerosis múltiple.....	18
3.1. Escala EDSS	18
MATERIALES Y MÉTODOS	23
RESULTADOS.....	27
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES	34
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de McDonald del 2017 para diagnóstico de Esclerosis Múltiple..	14
Tabla 2. Operacionalización de las variables.....	25
Tabla 3. Características clínicas de los pacientes según el grado de discapacidad...	28
Tabla 4. Bandas oligoclonales positivas al diagnóstico según el grado de discapacidad.....	29
Tabla 5. Factores pronósticos de Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente según el grado de discapacidad.....	30

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Número de casos de Esclerosis Múltiple por 100000 habitantes en los diferentes países del mundo.....	6
Gráfico 2. Formas clínicas de la Esclerosis Múltiple.....	10
Gráfico 3. Lesiones desmielinizantes típicas en la Esclerosis Múltiple.....	15
Gráfico 4. Diagrama de flujo de inclusión de pacientes al estudio.....	24

RESUMEN

Introducción: La Esclerosis Múltiple es una enfermedad autoinmune y crónico-degenerativa del sistema nervioso central con manifestaciones clínicas variables y formas de presentación heterogénea que dificultan el pronóstico de su evolución hacia la discapacidad funcional. **Objetivo:** Medir la fuerza de asociación entre los factores del mal pronóstico y el grado de discapacidad funcional presente en los pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente (EMRR) atendidos en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo. **Materiales y Métodos:** Este estudio de cohorte retrospectivo incluyó un total de 80 pacientes con EMRR. Se describieron las características clínicas y se calcularon modelos de regresión logística multinomial con respecto al grado de discapacidad funcional para evaluar el impacto pronóstico de los factores identificados. **Resultados:** Del total de pacientes, el 33,8% tuvieron discapacidad leve (EDSS=0-2.5), 41,3% tuvieron discapacidad moderada (EDSS=3-5.5) y 25,0% tuvieron discapacidad severa (EDSS=6-10). Una edad >30 años al inicio de la enfermedad se asoció a mayor riesgo de discapacidad moderada (RR 7,32; IC 95% 1,29-41,69; p=0,025) y la remisión incompleta después del segundo ataque clínico (RR 18,94; IC 95% 2,22-161,57; p=0,007) junto con la hospitalización por causa aguda no obstétrica (RR 13,15; IC 95% 1,68-103,02; p=0,014) se asociaron a mayor riesgo de discapacidad severa. **Conclusiones:** Los factores de mal pronóstico que demostraron ser buenos predictores para el desarrollo de discapacidad funcional fueron la edad >30 años al inicio de la enfermedad, la remisión incompleta del segundo ataque clínico y tener alguna hospitalización de causa aguda.

Palabras clave:

Esclerosis múltiple recurrente remitente; autoinmunidad; discapacidad funcional; progresión de discapacidad; factor pronóstico

ABSTRACT

Introduction: Multiple Sclerosis is an autoimmune and chronic-degenerative disease of the central nervous system with variable clinical manifestations and heterogeneous presentation forms that hinder the prognosis of its evolution towards functional disability. **Objective:** To measure the strength of association between the factors of poor prognosis and the degree of functional disability present in patients with Recurrent Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) treated at Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo. **Materials and Methods:** This retrospective cohort study included a total of 80 RRMS patients. Clinical characteristics were described, and multinomial logistic regression models were calculated regarding the degree of functional disability to assess the prognostic impact of the identified factors. **Results:** Of the total of patients, 33.8% had mild disability (EDSS = 0-2.5), 41.3% had moderate disability (EDSS = 3-5.5) and 25.0% had severe disability (EDSS = 6- 10). Age >30 years at disease onset was associated with an increased risk of moderate disability (RR 7.32, 95% CI 1.29-41.69, p=0.025) and incomplete remission after the second clinical attack (RR 18.94; 95% CI 2.22-161.57; p=0.007) together with acute hospitalization by non-obstetric cause (RR 13.15, 95% CI 1.68-103.02; p = 0.014) were associated with an increased risk of severe disability. **Conclusions:** The poor prognosis factors that proved to be good predictors for the development of functional disability were age >30 years at the onset of the disease, incomplete remission of the second clinical attack and having some acute hospitalization.

Keywords:

Recurrent remitting multiple sclerosis; autoimmunity; functional disability; disability progression; prognostic factor

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria y crónico-degenerativa del Sistema Nervioso Central (SNC) con manifestaciones clínicas variables resultado del compromiso de las vías sensoriales, motoras, visuales y del tronco encefálico. El primer evento clínico en estos pacientes se denomina síndrome clínico aislado (SCA) y puede presentarse como neuritis óptica, mielitis incompleta o un síndrome del tronco encefálico (1). En un estudio de cohorte internacional de pacientes con SCA con largo seguimiento prospectivo, la tasa de conversión a EM clínicamente definida fue del 43% a los 5 años, del 59% a los 10 años y del 63% a los 20 años (2). Aunque la etiología exacta sigue siendo desconocida, la que se propone actualmente es una desregulación inmune resultante de una interacción entre la predisposición genética y los factores ambientales (1). Esta patología puede afectar a personas de cualquier edad, pero principalmente inicia su curso en la población adulta joven. Las tasas de incidencia y prevalencia continúan aumentando en todo el mundo, se calcula que existen más de 2.3 millones de individuos afectados (3). La prevalencia de esta enfermedad está distribuida de forma irregular en el mundo siendo alta en Europa y Norte América, al contrario de los hallazgos en países de América Latina. En el Ecuador la prevalencia es baja, aunque se cree que hay un subregistro importante del número de pacientes, ya que no existen hasta la fecha estudios poblacionales censales que permitan estimar con precisión la cantidad de pacientes.

Actualmente, gracias a varios estudios internacionales, se conocen algunos de los factores de mal pronóstico asociados al desarrollo de un mayor grado de discapacidad (4–6). Algunos de los factores son el género masculino, edad mayor a 30 años al inicio de la enfermedad, etnia afroamericana, tabaquismo, síntomas piramidales al inicio de la enfermedad, recuperación incompleta del primer ataque clínico, elevado número de recaídas en la fase temprana de la enfermedad, corto intervalo de tiempo hasta el segundo ataque clínico, mayor carga lesional en imágenes de Resonancia Magnética (RM), lesiones infratentoriales y medulares en RM, atrofia cerebral temprana, niveles séricos bajos de vitamina D y presencia de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo (LCR) (4,6). Sin embargo, la variabilidad del curso de la enfermedad en los pacientes hace que el pronóstico al inicio de la enfermedad sea aún difícil de estimar.

En el Ecuador existen pocos estudios que describen la evolución de la enfermedad y no se ha estudiado el impacto de los factores de mal pronóstico, tampoco se han realizado estudios prospectivos de mayor complejidad (7–10). El propósito de este estudio es medir y describir la asociación de los factores de mal pronóstico con la evolución del grado de discapacidad en los pacientes con EM de un hospital de Guayaquil. La importancia radica en que los resultados podrían aportar un mejor entendimiento de la evolución de esta enfermedad respecto al deterioro funcional del paciente y si los factores de mal pronóstico tienen un impacto importante como en otras poblaciones ya estudiadas. Asimismo, los resultados pueden servir como incentivo para la realización de futuros estudios prospectivos de mayor duración que permitan describir mejor diferentes aspectos de esta patología.

OBJETIVOS

Objetivo General

1. Medir la fuerza de asociación entre los factores del mal pronóstico y el grado de discapacidad funcional presente en los pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente atendidos en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo (HTMC).

Objetivos específicos

1. Describir las características clínicas de los pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente atendidos en el HTMC.
2. Determinar mediante la escala EDSS modificada de Kurtzke el grado de discapacidad funcional actual de los pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente atendidos en el HTMC.
3. Identificar los factores de mal pronóstico presentes en los pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente atendidos en el HTMC.
4. Asociar los factores de mal pronóstico con el grado de discapacidad funcional de los pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente atendidos en el HTMC.

MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO I

1. Esclerosis Múltiple

1.1. Definición

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por inflamación y desmielinización del SNC en la que ocurre el desarrollo de diversos grados de daño axonal y neuronal. El curso de la enfermedad es heterogéneo, la patología puede presentarse con deterioro neurológico desde el inicio o, como es más frecuente, evolucionar progresivamente hacia ello. Dentro de las manifestaciones de la enfermedad constan una gama variada de signos y síntomas por el diferente compromiso de los sistemas motor, sensorial, visual y autonómico (11).

La EM es una de las principales causas de discapacidad no traumática en adultos jóvenes y, según datos estadísticos mundiales, afecta principalmente a mujeres de entre 20 y 40 años (12). Aunque la causa exacta todavía es desconocida, se sabe que ciertos factores genéticos y ambientales están involucrados en la desregulación inmune que provoca el daño neurológico.

1.2. Epidemiología

1.2.1. En el mundo

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad de baja prevalencia en el mundo, pero cuya incidencia va en aumento. El número de personas diagnosticadas con EM ha incrementado en cerca de 9.5% entre 2008 y 2013, siendo 2.3 millones las personas afectadas por esta patología, esto es, una prevalencia media global de 33 casos por 100000 habitantes según el último atlas publicado por la Federación Internacional de Esclerosis Múltiple (3). Aunque la EM está presente en todo el mundo existen variaciones en la prevalencia según la geografía (Gráfico 1), América del Norte y Europa tienen la prevalencia más alta con 140 y 108 casos por 100000 habitantes, respectivamente; contrariamente, Asia del Este y África subsahariana tienen la prevalencia más baja con 2.2 y 2.1 casos por 100000 habitantes, respectivamente (3). En América Latina las prevalencias más altas se encuentran en México, Argentina, Chile y Uruguay, con prevalencias de entre 30-40 casos por 100000 habitantes; inversamente, los países con prevalencias más bajas son Bolivia, Ecuador, Venezuela

y Panamá, con prevalencias que rondan los 1.5-5.2 casos por 100000 habitantes (8). Los países con mayor prevalencia de EM en América Latina son también los que mayor migración europea tuvieron, por lo que es un factor que se ha asociado.

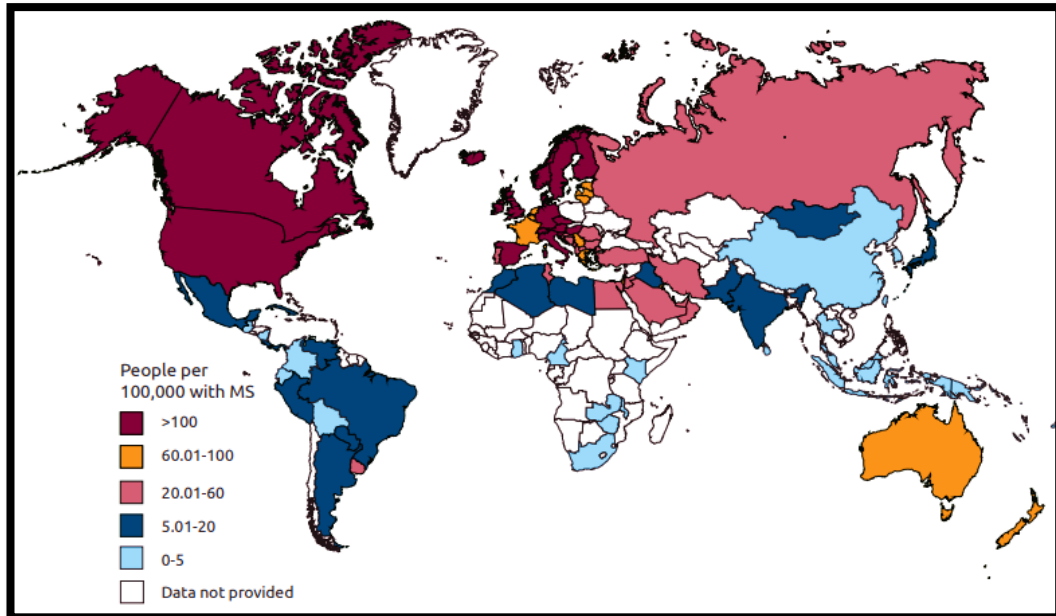


Gráfico 1. Número de casos de Esclerosis Múltiple por 100000 habitantes en los diferentes países del mundo (3)

Existe la hipótesis de que la prevalencia e incidencia de la EM es progresivamente mayor mientras la región se aleje más del ecuador hacia el norte o sur del planeta, pero estos datos se han ido uniformando globalmente con el tiempo. Es posible que el incremento de la prevalencia de la EM a nivel mundial se deba a una detección más temprana de la enfermedad mediante los avances en métodos de diagnóstico, como el uso frecuente de la resonancia magnética y los nuevos criterios diagnósticos; o bien, a una mayor supervivencia debido a las nuevas terapias que se han ido desarrollando con el tiempo (1). La variación geográfica de la enfermedad puede estar asociada con la composición genética de las diferentes etnias que habitan el mundo o las diversas costumbres en diferentes regiones de cuidarse de la exposición solar o de realizarse chequeos médicos frecuentes. En lo que si se coincide mundialmente, es que el número de casos es mayor en mujeres que hombres, con una relación que varía entre 1.5:1 y 2.5:1, siendo la causa desconocida, pero debido tal vez a que las mujeres son más susceptibles a desarrollar enfermedades autoinmunes posiblemente relacionado a cuestiones hormonales (13).

Según lo describen Ascherio y Munger (13), la edad al momento de inicio de la EM sigue un patrón similar en muchos de los casos, con una baja incidencia en la niñez, incrementando en la adolescencia, alcanzando el pico entre los 25 y 35 años y luego descendiendo progresivamente. Además, un estudio de cohorte (14) señala que los pacientes con EM tienen una tasa de mortalidad más alta y una esperanza de vida de aproximadamente 10 años menos en comparación con la población general, especialmente los pacientes con comorbilidades como trastornos psiquiátricos, enfermedad cerebrovascular y cardiovascular, diabetes o cáncer.

1.2.2. En Ecuador

Existen pocos estudios realizados que reporten la epidemiología de la EM en Ecuador, pero se sabe que es una enfermedad de baja prevalencia con 3-5 casos por 100000 habitantes (3,6,7). Según el estudio de Abad *et al.*(7), en el que se identificaron a 159 pacientes, la prevalencia de esta enfermedad es mayor en la ciudad de Quito con 5.05 casos por 100000 habitantes, le siguen Guayaquil y Cuenca con 2.26 y 0.75 casos por 100000 habitantes, respectivamente; el 74% de los pacientes fueron mujeres. Asimismo, en el estudio de Alarcón *et al.* (10) realizado en Guayaquil con un grupo de 45 pacientes, la mayoría de casos fueron mujeres.

Los casos de EM están en ciudades donde existe menor población indígena y más población blanca y mestiza, sugiriendo la influencia de población europea en la presencia de la enfermedad (6).

1.3. Fisiopatología

Dentro de la fisiopatología de la Esclerosis Múltiple se encuentran diversos factores asociados desde estímulos ambientales y desequilibrios inmunológicos que dan como resultado la inflamación perivenosa, desmielinización y daño axonal temprano. Para que se produzca estos sucesos, se necesita que exista una desregulación del sistema inmune provocando que, los linfocitos T reaccionen a antígenos de una manera automática, convirtiéndose en autorreactivos. Para que puedan los linfocitos T autorreactivos entrar al sistema nervioso central, necesitan la ayuda de las integrinas, que después se unirán a moléculas de adhesión en la superficie endotelial, provocando la destrucción de matriz extracelular, colágeno y fibronectina, dando como resultado la lisis de los componentes de la mielina (15).

Existen 2 tipos de respuesta por parte de los linfocitos T con diferentes mecanismos efectores, una vez que estos hayan ingresado al sistema nervioso central, en donde, habrá una respuesta de linfocitos tipo 1 (TH1) que inducen a la producción de citocinas proinflamatorias como la IL2, TNF e IFN, que activan a las células presentadoras de antígenos, promoviendo la diferenciación hacia una respuesta e inhibiendo la respuesta de los linfocitos tipo 2 (TH2). En cambio la respuesta de los TH2 es producir moléculas antiinflamatorias, regulando así la inmunidad humoral, reduciendo la inflamación local e inhibiendo la diferenciación de los TH1; Por consiguiente, la respuesta que se activa en la Esclerosis Múltiple es de tipo 1 (15). Una vez que los linfocitos generan la respuesta inflamatoria incluidas los monocitos y células B, los macrófagos se activaran de manera persistente debido a la inflamación crónica, produciendo pérdida de oligodendrocitos y finalmente dañando a la mielina (1).

1.4. Causas y factores de riesgo

Las causas del desarrollo de la Esclerosis Múltiple aún se desconocen, pero se cree que es debido a una alteración del sistema inmune que se asocian a factores genéticos y ambientales, que van a depender de su interacción para aumentar la predisposición de su desarrollo en un individuo. En cuanto al componente genético en su etiología se ha vinculado a la relación de genes de mayor susceptibilidad como el complejo de histocompatibilidad HLA clase II, siendo DRB1*15:01 el alelo de mayor predisposición y genes protectores como HLA de clase I que permiten mediante su interacción, el desarrollo de expresión fenotípica, favoreciendo a la evolución de la enfermedad a lo largo del tiempo (16).

En cuanto a los factores de riesgo ambientales se piensa que la deficiencia de vitamina D están fuertemente vinculadas con el riesgo elevado de desarrollar Esclerosis Múltiple, como en áreas geográficas más alejadas del ecuador, donde existe una mayor deficiencia de vitamina D, por la reducida exposición al sol (12). Las enfermedades que tienen un origen viral como sarampión, varicela zóster, encefalitis por garrapatas, así como infección por HTVL- 1, LM-7, virus del herpes 6 y virus Epstein-Barr también ayudan a elevar el riesgo de EM (15).

El tabaco es otro factor que se estudia y se correlaciona tanto la duración como la intensidad del tabaquismo independientemente de la exposición a la edad (1).

Finalmente otra posible causa a mencionar es el embarazo, aunque se convierte en un factor protector durante el tercer trimestre e inclusive puede disminuir las recaídas y la gravedad de estas; sin embargo, aunque durante el embarazo no aumenta la discapacidad ni las lesiones en sustancia blanca, en el periodo del posparto podría existir recaídas ya que se van normalizando los niveles hormonales y aumentando la respuesta inmune provocando una mayor discapacidad (15).

1.5. Fenotipos y curso de la Esclerosis Múltiple

1.5.1. Clasificación tradicional de 1996

Con el fin de estandarizar la terminología en 1996 se realizó una encuesta internacional a diferentes expertos en EM y se llegó a un consenso según los resultados para definir los cursos clínicos más comunes de esta enfermedad. Así, la EM se clasificó en 4 fenotipos clínicos distintos (Gráfico 2): Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente (EMRR), Esclerosis Múltiple Progresiva Secundaria (EMPS), Esclerosis Múltiple Progresiva Primaria (EMPP) y Esclerosis Múltiple Progresiva Recurrente (EMPR) (17).

1.5.1.1. Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente

Aproximadamente el 85% de los pacientes con EM presenta el fenotipo de EMRR, que se manifiesta con periodos de recaídas con empeoramiento de la sintomatología interrumpidos por períodos de estabilidad. La presencia de síntomas neurológicos nuevos o recurrentes no asociados a fiebre o infección con una duración de al menos 24 horas y acompañados de signos neurológicos nuevos confirmados mediante el examen físico neurológico definen una recaída (1). Puede haber recuperación total durante los periodos de remisión, pero en el 40% de pacientes quedan síntomas o signos residuales (18).

1.5.1.2. Esclerosis Múltiple Progresiva Secundaria

En algunos pacientes, la EMRR progresará a EMPS dentro de 10 a 20 años. En esta fase se pueden observar mesetas ocasionales y mejoras menores temporales, sin embargo, la tendencia abrumadora es hacia una discapacidad progresivamente creciente (18). Un par de estudios (19,20) demostraron que, aunque el tiempo de transición de EMRR a EMPS difiere en cada paciente, la progresión de la enfermedad es la misma una vez que se alcanza un nivel moderado de discapacidad.

Este hallazgo resalta la importancia del tratamiento temprano durante la EMRR para evitar el avance del nivel de discapacidad.

1.5.1.3. Esclerosis Múltiple Progresiva Primaria

El fenotipo de EMPP afecta del 10 al 15% de pacientes que padecen esta enfermedad, en quienes los síntomas inician de forma insidiosa y empeoran con el tiempo, sin recaídas ni remisiones (1). La presentación más común de este fenotipo es una paraparesia espástica lentamente progresiva, seguida de hemiplejía o síndrome cerebeloso (18). Es más frecuente en el sexo masculino y en pacientes con edades mayores que los pacientes con el fenotipo de EMRR.

1.5.1.4. Esclerosis Múltiple Progresiva Recurrente

Esta forma de EM se caracteriza por una enfermedad progresiva desde el inicio con brotes durante su evolución en el tiempo (21). Su presentación es muy infrecuente.

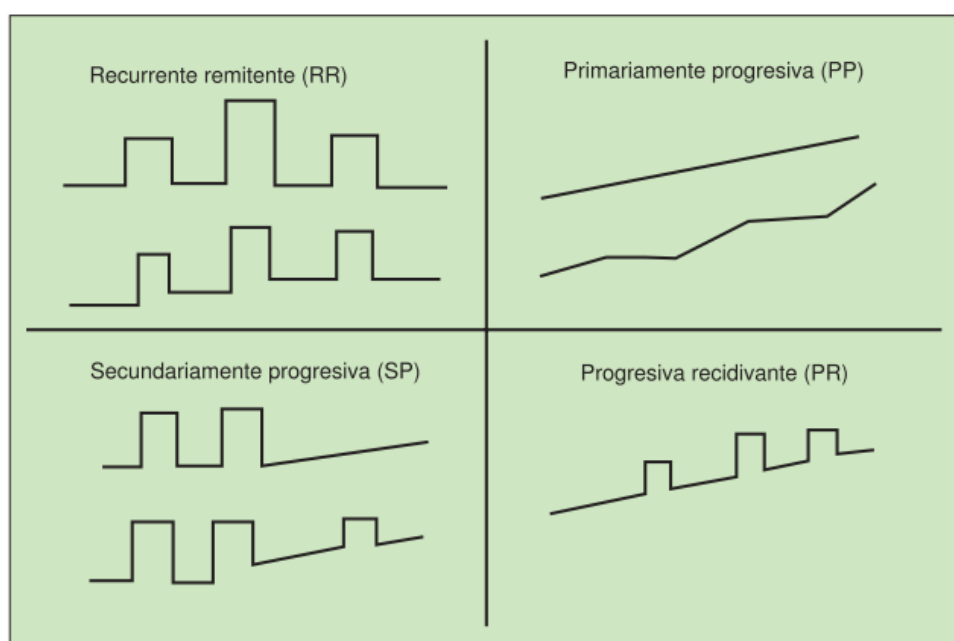


Gráfico 2. Formas clínicas de la Esclerosis Múltiple (21)

1.5.2. Nueva clasificación de 2013

Con los años, se han entendido varios aspectos de la enfermedad y se ha notado que la clasificación tradicional no describe completamente su curso clínico. Por esto, en 2013 se propusieron nuevas descripciones más específicas que se añaden a los fenotipos clínicos tradicionales y que agregan información acerca del estado de la

EM (22). Se incluyen en la nueva categorización descripciones que otorgan información adicional acerca de la actividad de la enfermedad (basada en la evaluación clínica y series de imágenes) y la progresión de la discapacidad. Esta clasificación se la realiza principalmente después del seguimiento de la evolución del paciente en el tiempo o bajo el relato de los eventos históricos de su enfermedad, en caso de tratarse de un paciente no conocido. En la práctica existe cierta dificultad para realizarla puesto que a veces las características clínicas de los fenotipos se superponen (23). Estas nuevas definiciones sirven para ilustrar de forma más precisa el curso de la enfermedad en el paciente. De esta forma, cada fenotipo de EM se subcategoriza como activo o no activo y los fenotipos progresivos también se subcategorizan según tengan o no progresión de la discapacidad.

1.5.2.1. Actividad de la enfermedad

La EM activa se define como, dentro de por lo menos un año, la ocurrencia de recaídas clínicas seguidas por periodos de recuperación total o parcial o por la presencia inequívoca de nuevas lesiones en RM-T2 o contrastadas con gadolinio en RM-T1 (22).

1.5.2.2. Progresión de la enfermedad

La EM con progresión de la enfermedad se define como, dentro de por lo menos un año, aumento constante de la discapacidad neurológica objetivamente documentada sin recuperación; pueden ocurrir fluctuaciones y fases de estabilidad (22). Para describir a la enfermedad que avanza con un curso recurrente remitente se utiliza el término “empeoramiento”, por el contrario, el término "progresión" debe reservarse para individuos con curso progresivo de EM (22).

1.5.2.3. Esclerosis Múltiple de curso recurrente remitente

En la nueva descripción de la EM, al primer evento clínico se lo conoce como síndrome clínico aislado, que puede tratarse de una neuritis óptica, mielitis incompleta con síntomas motores y/o sensitivos o algún síndrome del tallo cerebral, pero que todavía no está diagnosticado como EM hasta que cumpla criterios de diseminación en tiempo y espacio. Por lo general, estos pacientes desarrollan una EM clínicamente definida al cabo de 5 años y el riesgo es mayor si existen lesiones desmielinizantes en imágenes de RM de cerebro o médula espinal o un resultado positivo de bandas oligoclonales en LCR, a diferencia de los pacientes con imágenes limpias o

resultados negativos en LCR (1). El SCA puede ser subcategorizado como activo o inactivo. El SCA inactivo corresponde a signos o síntomas clínicos que aparecen en una persona durante días o semanas sin existir hallazgos imagenológicos. Una vez que se denomina activo, según los criterios para el caso, corresponde a un diagnóstico de EMRR. Asimismo, la EMRR puede encontrarse activa o inactiva, según como se manifieste clínicamente y en imágenes.

1.5.2.4. Esclerosis Múltiple de curso progresivo

Dado que la EMPP y la EMSP comparten muchas características clínicas y de imagen, ahora se consideran parte del espectro progresivo de la enfermedad (1). El fenotipo EMPR puede ser eliminado ya que entraría en la descripción de EMPP activa.

Existen 4 posibles subcategorizaciones teniendo en cuenta la actividad de la enfermedad y la progresión de la discapacidad: La enfermedad activa y con progresión es aquella en la que hay recaídas y/o presencia de nuevas imágenes o agrandamiento de las ya existentes y un empeoramiento de la discapacidad, en la activa y sin progresión solo hay recaídas y criterio de imágenes, la enfermedad inactiva y con progresión solo hay empeoramiento de la discapacidad y el tipo inactiva y sin progresión es la enfermedad estable (22).

1.6. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la EM son variables y dependen de la vía que se encuentra afectada, la cual puede ser motora, sensitiva, visual o alguna ubicada en el tallo cerebral o médula.

La neuritis óptica se manifiesta con dolor ocular, pérdida de visión con escotoma central, defecto pupilar aferente y discromatopsia, típicamente unilateral (21). El cuadro puede empeorar temporalmente con el incremento de la temperatura corporal debido al calor o ejercicio físico, cambios de la temperatura corporal durante el periodo menstrual o incluso debido a estrés emocional, lo que se denomina fenómeno de Uhthoff. El mismo puede manifestarse también con síntomas motores y sensitivos.

La afectación motora se caracteriza por paresia o plejía de una o varias extremidades, hiperreflexia y signo de Babinski. La debilidad puede llegar a dificultar la marcha.

Por otro lado, la afectación sensitiva se manifiesta con parestesia o disestesia en extremidades o el tronco, hipoestesia táctil o dolorosa y ataxia sensitiva con signo de Romberg positivo. Cuando el cerebelo se ve afectado, que no es frecuente en el inicio de la enfermedad, aparecen la disartria cerebelosa, vértigo, incoordinación motora y ataxia de la marcha. Los síndromes del tallo cerebral si son frecuentes al inicio y dependiendo del lugar de la lesión puede haber disartria, diplopía, diversos tipos de nistagmo o inestabilidad para la marcha. Muchos pacientes también sufren alteración en los esfínteres, lo que provoca retención o incontinencia urinaria, así como constipación o incontinencia fecal. También son frecuentes la disfunción eréctil en varones y la anorgasmia en mujeres (21).

Durante la progresión de la enfermedad puede desarrollarse deterioro cognitivo y depresión, que se evidencian por afectación de la memoria reciente, pérdida de la atención, afectación en el lenguaje, razonamiento y percepción visuoespacial (21).

1.7. Diagnóstico

El diagnóstico de EM es inicialmente clínico mediante la realización de una completa historia clínica del paciente y un adecuado examen neurológico, apoyado por exámenes complementarios de laboratorio e imágenes que demuestran la presencia de afectación del SNC y la diseminación en espacio y tiempo de estas lesiones. Los exámenes complementarios consisten en la resonancia magnética, potenciales evocados y biomarcadores en líquido cefalorraquídeo. Al mismo tiempo, se deben descartar otras patologías con manifestaciones similares que pueden ser de etiología infecciosa, inflamatoria, neoplásica, vascular, hereditaria, metabólica o tóxica.

Los criterios de McDonald revisados de 2017 (Tabla 1) son los más aceptados actualmente para diagnosticar EM según los hallazgos clínicos, imagenológicos y de laboratorio (24). El diagnóstico se puede establecer si han ocurrido al menos dos ataques clínicos típicos o un solo ataque clínico típico junto con evidencia de diseminación en espacio y tiempo según RM (1). Aunque en un síndrome clínico aislado con manifestaciones típicas, presencia de bandas oligoclonales en LCR y la evidencia de diseminación en espacio son suficientes para diagnosticar EM sin necesidad de demostrar diseminación en tiempo (24).

La diseminación en espacio se define como la presencia de una o más lesiones desmielinizantes hiperintensas en RM-T2, sintomáticas o asintomáticas, en al menos dos de las siguientes áreas: periventricular, cortical o subcortical, infratentorial y espinal (Gráfico 3) (1,24).

La diseminación en tiempo se demuestra mediante la presencia simultánea de lesiones sintomáticas y/o asintomáticas potenciadoras y no potenciadoras de gadolinio en cualquier momento o la presencia de una nueva lesión hiperintensa en RM-T2 o potenciadora de gadolinio en una RM de seguimiento, con referencia a una imagen previa independientemente del momento en la que fue tomada (1,24).

	Número de lesiones con evidencia clínica objetiva	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM
≥2 ataques clínicos	≥2	Ninguno
≥2 ataques clínicos	1 (así como evidencia histórica clara de un ataque previo que involucre una lesión en una ubicación anatómica distinta)	Ninguno
≥2 ataques clínicos	1	Diseminación en espacio demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio diferente del SNC o por RM.
1 ataque clínico	≥2	Diseminación en tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por RM o demostración de bandas oligoclonales en LCR.
1 ataque clínico	1	Diseminación en espacio demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio diferente del SNC o por RM y diseminación en tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por RM o demostración de bandas oligoclonales en LCR.

Tabla 1. Criterios de McDonald del 2017 para diagnóstico de Esclerosis Múltiple (24)

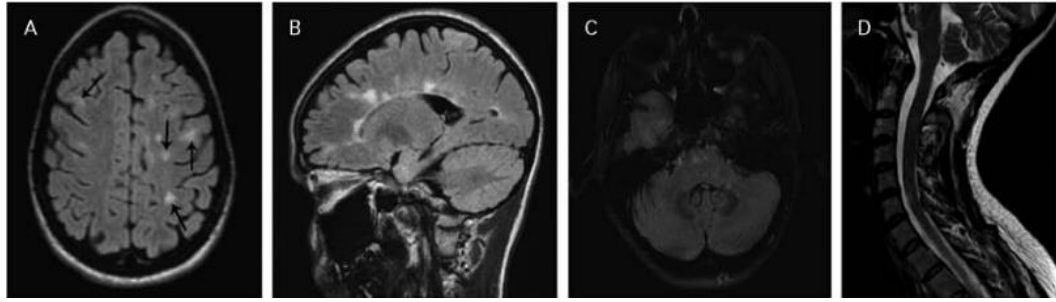


Gráfico 3. Lesiones desmielinizantes típicas en la Esclerosis Múltiple. A. Lesiones subcorticales. B. Lesiones periventriculares. C. Lesiones infratentoriales. D. Lesiones medulares cervicales (25)

Los criterios clínicos de EM deben ser aplicados solo en casos en los que las manifestaciones y la evolución de la enfermedad son típicas para poder ser diagnosticada desde un principio (23). Las presentaciones atípicas de la enfermedad como neuritis óptica bilateral, mielitis hiperaguda con signos de afectación de motoneurona inferior, convulsiones, cuadros que no responden a tratamiento con corticoides, entre otros, por lo general se tratan de otras patologías que deben ser descartadas (1).

1.8. Tratamiento

1.8.1 Tratamiento de las recaídas

El tratamiento de las recaídas consiste en la administración de pulsos intravenosos de metilprednisolona a dosis altas de 500-1000 mg por 3-5 días, aunque la administración por vía oral no ha demostrado menor eficacia (1,11). Los corticoides disminuyen la duración de la recaída, mas no modifican el curso de la enfermedad. En pacientes refractarios al tratamiento o en recaídas severas, se recomienda la plasmaféresis. La administración de inmunoglobulina intravenosa no está indicada en estos casos.

1.8.2. Terapia modificadora de la enfermedad

El objetivo de la terapia modificadora de la enfermedad es llegar a no evidenciar actividad de la enfermedad en el paciente, desde el punto de vista clínico e imagenológico. Deben disminuir o desaparecer las recaídas y la progresión de la discapacidad, tampoco deben aparecer nuevos hallazgos en RM sugestivos de lesión o atrofia (11).

Los pacientes con SCA deben iniciar la terapia con fármacos modificadores de la enfermedad si presentan gran carga lesional en RM o tienen recaídas severas con recuperación incompleta (1). Los pacientes con RM normal deben estar en seguimiento y empezar el tratamiento ante cualquier avance de la enfermedad.

En pacientes diagnosticados con EMRR se debe iniciar la terapia lo más temprano posible posterior al diagnóstico para así disminuir la acumulación de discapacidad en el tiempo y la pérdida axonal en el SNC. Si no hay respuesta adecuada al tratamiento inicial se debe cambiar de inmediato a otro fármaco de primera línea o se puede recurrir a los de segunda línea para prevenir la progresión de la enfermedad. Interferón- β , acetato de glatiramer, dimetil fumarato y teriflunomide han sido aprobados como fármacos modificadores de la enfermedad de primera línea en pacientes con EMRR (1). Como fármacos de segunda línea se encuentran el fingolimod, natalizumab y alemtuzumab. Estos pueden ser administrados si no hay respuesta al tratamiento de primera línea o como primera opción en cuadros de inicio agresivo (11). En pacientes con un curso agresivo de la enfermedad se puede emplear inmunomoduladores como mitoxantrona, azatioprina, ciclofosfamida o considerar el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (18).

Para la EM progresiva no existen fármacos modificadores de la enfermedad aprobados, pero en casos de progresión lenta pueden utilizarse interferón- β y acetato de glatiramer. Mientras que en la EM rápidamente progresiva está recomendada la administración intravenosa de mitoxantrona (11).

Debido a que no hay evidencia suficiente acerca de la seguridad del uso de estos fármacos durante el embarazo y debido a que en esta etapa tiende a disminuir el índice de recaídas debido a los cambios hormonales que ocurren, la recomendación general es suspender el tratamiento hasta antes de la concepción y reanudarlo lo más temprano posible después de la lactancia. El índice de recaídas postparto puede incrementar hasta en 70% en comparación con la preconcepción (1).

1.8.3. Tratamiento sintomático

Para tratar la sintomatología de la EM antes descrita se pueden emplear agentes farmacológicos además de otras estrategias. La espasticidad puede mejorar con la administración de baclofeno o diazepam, además de fisioterapia. La incontinencia urinaria por espasticidad puede tratarse con fármacos anticolinérgicos y debido a

atonía con sondaje vesical (18). Para la depresión se pueden utilizar antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, acompañados de ayuda psicológica. Para el manejo de la fatiga se combinan la amitriptilina y terapia ocupacional. El dolor en EM se maneja con amitriptilina, gabapentina, pregabalina o lamotrigina (11).

CAPÍTULO II

2. Factores pronósticos de la Esclerosis Múltiple

Es difícil establecer el pronóstico de cada individuo, ya que, dependerá no solo de la forma clínica, sino también del tipo de tratamiento y factores agravantes que se van dando a lo largo de la evolución de cada paciente. Estudios de poblaciones señalan que en pacientes con ataques frecuentes y periodos cortos, progresan a una forma más grave de discapacidad, por lo que, se ha pretendido encontrar una serie factores favorables y desfavorables en esta patología que permitan predecir la progresión de la enfermedad (15).

2.1. Factores epidemiológicos

En la actualidad se evidencia una mayor frecuencia de Esclerosis Múltiple en mujeres que en hombres, algunas explicaciones podrían ser que ante la presencia de síntomas sutiles tienden a recurrir a la consulta médica precozmente, otra explicación es que la mayoría de las enfermedades autoinmunes son atribuidas al sexo femenino. Cabe recalcar que en mujeres existe una evolución diferente que suelen ser menos progresivas, por ende, tienen a tener un mejor pronóstico que los hombres. La edad de predominio del desarrollo de la enfermedad suele ser entre los 20 y 40 años, por lo que se ha descrito en diferentes estudios que la edad de inicio suele ser un indicador temprano de progresión de discapacidad, sobre todo en aquellos cuya edad de inicio de los síntomas fue de más de 30 años de edad, atribuyéndole como factor de mal pronóstico (6,26).

Hay que mencionar que la incidencia y prevalencia va a aumentar con la altitud, por lo que, ciertas regiones cuyas poblaciones como por ejemplo el norte de Europa son más frecuentes en el desarrollo de la Esclerosis Múltiple que en zonas como África y Asia. La etnia también puede aparecer como factor de mal pronóstico sobre todo en aquellos de raza blanca(6).

2.2. Factores clínicos

Existe un pronóstico más favorable cuando dentro del desarrollo de Esclerosis Múltiple se inicia con una neuritis óptica típica, oftalmoplejía internuclear o síntomas sensoriales. Tener menos de dos recaídas durante el primer año de enfermedad o que no exista mucha alteración después de 5 años, disminuye la probabilidad de un segundo ataque, condicionando una menor discapacidad (6).

2.3. Biomarcadores

Con la ayuda de los biomarcadores podemos valorar la cantidad de desmielinización por lo que nos sirve como una medida sensible y confiable para monitorear el curso de la enfermedad, donde la presencia de bandas oligoclonales indicaran que existe una inflamación crónica en curso siendo considerado como factor de mal pronóstico por el rápido proceso de desmielinización (6).

2.4. Factores imagenológicos

En cuanto factores imagenológicos se relaciona a una mayor discapacidad el tener más de dos lesiones en resonancia magnética o lesiones infratentoriales; La presencia de una lesión en cerebelo aumenta el desarrollo de esta enfermedad mas no de la discapacidad, por el contrario, el tener una lesión de tallo encefálico evidenciada en resonancia magnética puede producir una evolución desfavorable a lo largo del tiempo. De modo que podemos considerar como peor pronóstico las lesiones ubicadas en tronco en comparación con las de cerebelo, llegando a tener inclusive un curso más agresivo. En cuanto, a las lesiones en médula espinal, si se encuentran al inicio del desarrollo de la enfermedad puede provocar más recaídas si se presentan en la forma clínica de peor evolución como es en la Esclerosis Múltiple clínicamente definida mientras que en pacientes que presentan síndrome clínico aislado podrían tener una menor discapacidad (6).

CAPÍTULO III

3. Escala de valoración funcional de la esclerosis múltiple

3.1. Escala EDSS

La Escala Expandida del Estado de Discapacidad de Kurtzke o EDSS (por sus siglas en inglés, Expanded Disability Status Scale) es la herramienta más utilizada para cuantificar la discapacidad en los pacientes con EM (27). Clínicamente sirve para

valorar la progresión de la enfermedad. Está compuesta por una puntuación de 0 (correspondiente a un estado neurológico normal) a 10 puntos (correspondiente a muerte por EM) que asciende gradualmente en intervalos de 0.5 puntos (28). Valora 8 sistemas funcionales del SNC y asigna una puntuación de 5 a 7 puntos a cada sistema que representan alteraciones establecidas en cada uno. Un puntaje EDSS de 1 a 4.5 corresponde a individuos completamente ambulatorios mientras que un puntaje de 5 a 9.5 corresponde a alteraciones en la deambulación.

La escala EDSS de Kurtzke se compone por (27):

Escala Funcional (FS)

Pyramidal

0. Normal.
1. Signos anormales sin incapacidad.
2. Incapacidad mínima.
3. Paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
4. Paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada.
5. Paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa.
6. Cuadriplejía.

Cerebelo

0. Normal.
1. Signos anormales sin incapacidad.
2. Ligera ataxia.
3. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.
4. Ataxia intensa de todas las extremidades.
5. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.

X. Añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba.

Tronco del encéfalo

0. Normal.
1. Solamente signos.
2. Nistagmos moderado o cualquier otro tipo de incapacidad.
3. Nistagmos intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares.
4. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad.
5. Incapacidad para tragar o hablar.

Sensibilidad

0. Normal.
1. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades.
2. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros.
3. Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 o 4 miembros.
4. Id. intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros.
5. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros.
6. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.

Vejiga e intestino

Instrucciones: Añada un punto más en la puntuación de 1-4 vesical si se usa autocateterismo vesical. Puntúe la situación peor del modo siguiente:

- Vejiga

0. Función normal.
1. Ligero titubeo, urgencia o retención.
2. Moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.
3. Incontinencia < semanal.
4. Incontinencia > semanal.
5. Incontinencia diaria.
6. Catéter vesical.

- Intestino

0. Función normal.
1. Estreñimiento de < diario, sin incontinencia.
2. Estreñimiento de menos de a diario, pero no incontinencia.
3. Incontinencia < semanal.
4. Incontinencia > semanal, pero no a diario.
5. Ningún control intestinal.
6. Grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.

Visión

0. Normal.
1. Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
2. El ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.
3. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.
4. Id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.

5. Id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.

X. Añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

Funciones mentales

0. Normal.
1. Alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS).
2. Ligera alteración cognitiva.
3. Moderada alteración cognitiva.
4. Marcada alteración cognitiva.
5. Demencia o síndrome cerebral crónico.

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

- 0= Examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
- 1.0= Ninguna incapacidad, pero signos mínimos solamente en un apartado de la FS.
- 1.5= Ninguna incapacidad, pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
- 2.0= Incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).
- 2.5= Incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
- 3.0= Incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
- 3.5= Deambula sin limitaciones, pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
- 4.0= Deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
- 4.5= Deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
- 5.0= Camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 solamente, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.

- 5.5= Camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.
- 6.0= Requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.
- 6.5= Ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.
- 7.0= Incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.
- 7.5= Incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.
- 8.0= Básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.
- 8.5= Básicamente confinado en cama la mayor parte del día tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de un grado 4+.
- 9.0= Paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.
- 9.5= Totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
- 10= Muerte por esclerosis múltiple.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional de cohorte retrospectivo.

Población de estudio

Pacientes diagnosticados con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente atendidos en el área de Neurología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo desde enero 2014 hasta diciembre 2019.

Criterios de inclusión

- Todos los pacientes con diagnóstico definitivo de Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente que son atendidos en el área de Neurología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Criterios de exclusión

- Pacientes con un tiempo de evolución de la enfermedad menor a 3 años.
- Pacientes que presentaban otra enfermedad neurológica o antecedente que afecte el movimiento y la sensibilidad.
- Pacientes con seguimiento incompleto.
- Pacientes fallecidos por cualquier causa.

Metodología

Se procedió a revisar en el sistema AS-400 las historias clínicas electrónicas de 112 pacientes que se encontraban en la base de datos otorgada por el hospital la cual filtramos para obtener únicamente a los pacientes con diagnóstico presuntivo y definitivo de Esclerosis Múltiple (CIE-10: G35) que se atendieron por el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo desde enero 2014 hasta diciembre 2019. Posteriormente, aplicando los criterios de inclusión y exclusión se obtuvo un total de 80 pacientes (Gráfico 4). En una tabla de recolección de datos de Excel se registraron las características clínicas y los factores de mal pronóstico de interés presentes en cada paciente seleccionado. Se registraron el sexo, la edad al inicio de la enfermedad, los síntomas iniciales, si hubo recuperación incompleta después del primer ataque clínico, los síntomas persistentes después del

primer ataque clínico, si hubo un intervalo corto de tiempo entre el primer y segundo ataque clínico, si hubo recuperación incompleta después del segundo ataque clínico, el número de recaídas en la fase temprana de la enfermedad, el número total de recaídas, la evidencia de lesiones en imágenes de resonancia magnética, la presencia de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo al momento del diagnóstico, el historial de embarazos, antecedentes de hospitalización por causa aguda no obstétrica y si se realizaron diagnósticos de depresión y/o deterioro cognitivo. Se registraron también los puntajes más recientes del grado de discapacidad funcional según la escala modificada EDSS de Kurtzke con los que contaban los pacientes y se los dividió en 3 grupos: Discapacidad Leve si el puntaje EDSS correspondía desde 0 hasta 2.5, Discapacidad Moderada si correspondía desde 3 hasta 5.5 y Discapacidad Severa si correspondía desde 6 hasta 10.

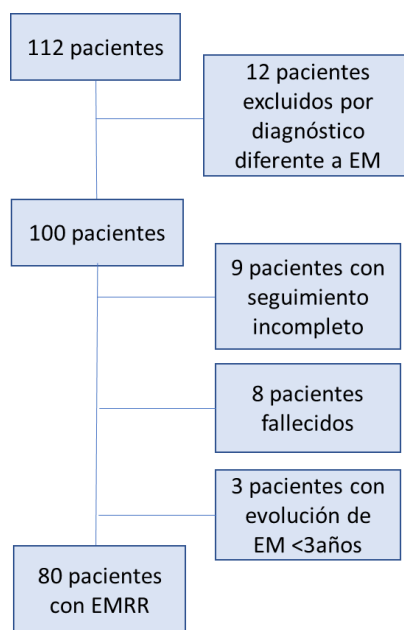


Gráfico 4. Diagrama de flujo de inclusión de pacientes al estudio

Los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el software Jamovi 1.1.9. Las variables categóricas fueron expresadas en frecuencia y porcentaje, mientras que las variables cuantitativas fueron expresadas en promedio y desviación estándar (DE). La variable principal fue el último puntaje EDSS de los pacientes.

Los modelos de regresión logística multinomial se calcularon con respecto al grado de discapacidad funcional para evaluar el impacto pronóstico de los factores

incluidos. En este estudio analítico se considerará estadísticamente significativo al Hazard Ratio con Intervalo de Confianza del 95% (IC 95%) y con una probabilidad de error del 5% ($p < 0.05$).

Nombre de Variable	Definición de Variable	Tipo	Resultado
Escala EDSS	Escala de discapacidad funcional	Cualitativa categórica ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Discapacidad leve: 0-2.5 • Discapacidad moderada: 3-5.5 • Discapacidad severa: ≥ 6
Sexo masculino	Pacientes de sexo masculino	Cualitativa categórica nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Edad >30 años al inicio de la enfermedad	Paciente de edad superior a 30 años al momento del inicio de la enfermedad	Cualitativa categórica nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Síntomas piramidales al inicio de la enfermedad	Presencia de paraparesia, hemiparesia, monoparesia, monoplejía, cuadriparesia, paroplejía, hemiplejía, cuadriparesia o cuadriplejía al inicio de la enfermedad.	Cualitativa categórica nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Inicio polisintomático de la enfermedad	Presencia de síntomas correspondientes a varios sistemas funcionales.	Cualitativa categórica nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Recuperación incompleta del primer ataque clínico	Sintomatología persistente después del primer ataque clínico.	Cualitativa categórica nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Recuperación incompleta del segundo ataque clínico	Sintomatología persistente después del segundo ataque clínico.	Cualitativa categórica nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Elevado número de recaídas en la fase temprana de la enfermedad	>1 recaída dentro del primer año después del diagnóstico.	Cualitativa categórica nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Intervalo de tiempo corto hasta el segundo ataque clínico	Intervalo de tiempo <2 años entre el primer y segundo ataque clínico.	Cualitativa categórica nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Múltiples lesiones en imágenes de RM	>2 lesiones evidenciadas en RM.	Cualitativa categórica nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Lesiones infratentoriales y medulares en RM	Lesiones evidenciadas en cerebelo, tronco encefálico y médula espinal.	Cualitativa categórica nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Atrofia cerebral	Reporte de atrofia cortical o disminución del tamaño del cuerpo	Cualitativa categórica nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No

	calloso en RM.		
Bandas oligoclonales al diagnóstico	Bandas oligoclonales positivas en LCR.	Cualitativa categórica nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Embarazo	Embarazo(s) durante la evolución de la enfermedad.	Cualitativa categórica nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Depresión	Estado depresivo diagnosticado o cualquier síntoma sugestivo referido por el paciente durante la evolución de EM.	Cualitativa categórica nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Disfunción cognitiva	Cualquier alteración cognitiva diagnosticada o cualquier síntoma sugestivo referido por el paciente durante la evolución de EM.	Cualitativa categórica nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Hospitalización aguda	Hospitalización por cualquier causa no obstétrica diferente a EM.	Cualitativa categórica nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No

Tabla 2. Operacionalización de las variables

RESULTADOS

De acuerdo con nuestros criterios de inclusión se pudo recopilar la información de 80 pacientes con EM recurrente remitente (Tabla 3), de los cuales 27 (33,8%) tuvieron discapacidad leve (EDSS=0-2.5), 33 (41,3%) tuvieron discapacidad moderada (EDSS=3-5.5) y 20 (25,0%) tuvieron discapacidad severa (EDSS=6-10). El sexo predominante fue el femenino con 57,5%. Un 52,5% de los pacientes fueron mayores de 30 años al iniciar la enfermedad, con una edad promedio de $32 \pm 11,2$ años. Dentro del grupo de pacientes con discapacidad leve, la edad promedio al inicio de la enfermedad ($26,9 \pm 9,13$ años) fue menor que la de los pacientes de los grupos con discapacidad moderada ($34,6 \pm 10,4$ años) y severa ($34,5 \pm 13,2$ años). Solo el 25,9% de los pacientes con discapacidad leve tuvieron una edad mayor de 30 años al inicio de la enfermedad, a diferencia del 69,7% de pacientes con discapacidad moderada y 60% con discapacidad severa. El inicio polisintomático de la enfermedad fue el más frecuente (72,5%), seguido del inicio con síntomas piramidales (71,3%). 41 pacientes (51,2%) del total tuvieron una remisión incompleta después del primer ataque, siendo los síntomas piramidales los más persistentes (22,5%).

El tiempo de aparición de un segundo ataque clínico fue en promedio $2,63 \pm 2,15$ años y los síntomas piramidales fueron los más frecuentes (60%). El tiempo de aparición del segundo ataque clínico fue mayor en el grupo de discapacidad leve ($3,02 \pm 3,27$ años) que en los grupos de discapacidad moderada ($2,46 \pm 1,75$ años) y severa ($2,38 \pm 2,59$ años). El 61,3% de los pacientes tuvo una remisión incompleta de este evento. El grupo de pacientes con discapacidad severa fueron quienes menos se recuperaron (80,0%), a diferencia de los pacientes con discapacidad leve (40,7%) y moderada (66,7%).

Del total de pacientes, en 42,5% transcurrieron menos de 2 años entre el primer y segundo ataque clínico y 26,3% tuvieron más de 1 recaída durante el primer año de la enfermedad. El total de recaídas, sin tomar en cuenta el tiempo de evolución de la enfermedad, fue en promedio de $3,88 \pm 1,99$.

En cuanto a los hallazgos imagenológicos, el 86,3% de los pacientes presentó más de 2 lesiones en resonancia magnética, de las cuales el 90% se encontraban en la región supratentorial, 43,8% en medula espinal, 26,3% en tallo cerebral y 11,3% en cerebelo. Solo en el 16,3% de los pacientes se reportó atrofia cerebral.

Del total de 80 pacientes, solo en 55 se reportaron los resultados de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo al diagnóstico (Tabla 4), obteniendo 39 positivos (70,9%).

Durante la evolución de la enfermedad, 6 pacientes (7,5%) quedaron embarazadas, de las cuales 3 se encuentran con discapacidad leve, 2 con discapacidad moderada y 1 con discapacidad severa. El diagnóstico de depresión y disfunción cognitiva se realizó en el 41,3% y 40% de pacientes, respectivamente. Por último, 36,3% de pacientes del total tuvieron alguna hospitalización por causa aguda no obstétrica, durante la evolución de la enfermedad; de estos pacientes, 60% corresponden al grupo de discapacidad severa.

	Total n=80	Discapacidad		
		Leve n=27 (33,8%)	Moderada n=33 (41,3%)	Severa n=20 (25%)
Mujeres	46 (57,5%)	14 (51,9%)	19 (57,6%)	13 (65,0%)
Hombres	34 (42,5%)	13 (48,1%)	14 (42,4%)	7 (35,0%)
Edad >30 años al inicio	42 (52,5%)	7 (25,9%)	23 (69,7%)	12 (60,0%)
Edad al inicio (años)	32 ± 11,2	26,9 ± 9,13	34,6 ± 10,4	34,5 ± 13,2
Síntomas al inicio				
Piramidal	57 (71,3%)	20 (74,1%)	22 (66,7%)	15 (75,0%)
Polisintomático	58 (72,5%)	18 (66,7%)	28 (84,8%)	12 (60,0%)
Visual	25 (31,3%)	9 (33,3%)	13 (39,4%)	3 (15,0%)
Tallo cerebral	18 (22,5%)	5 (18,5%)	8 (24,2%)	5 (20,0)
Cerebelo	21 (26,3%)	5 (18,5%)	9 (27,3%)	7 (35,0%)
Sensitivo	21 (26,3%)	6 (22,2%)	7 (21,2%)	8 (40,0%)
Alteraciones esfinterianas	7 (8,8%)	5 (18,5%)	1 (3,0%)	1 (5,0%)
Otros	19 (23,8%)	5 (18,5%)	10 (30,3%)	4 (20,0%)
Remisión incompleta 1er ataque	41 (51,2%)	9 (33,3%)	20 (60,6%)	12 (60,0%)
Síntomas persistentes				
Piramidal	18 (22,5%)	3 (11,1%)	7 (21,2%)	8 (40,0%)
Visual	8 (10,0%)	2 (7,4%)	6 (18,2%)	0 (0,0%)
Tallo cerebral	9 (11,3%)	2 (7,4%)	3 (9,1%)	4 (20,0%)
Sensitivo	9 (11,3%)	3 (11,1%)	4 (12,1%)	2 (10,0%)
Tiempo hasta 2do ataque (años)	2,63 ± 2,15	3,02 ± 2,27	2,46 ± 1,75	2,38 ± 2,59
Síntomas del 2do ataque				
Piramidal	48 (60,0%)	13 (48,1%)	22 (66,7%)	13 (65,0%)

Visual	19 (23,8%)	7 (25,9%)	5 (15,2%)	7 (35,0%)
Tallo cerebral	13 (16,3%)	3 (11,1%)	4 (12,1%)	6 (30,0%)
Cerebelo	16 (20,0%)	6 (22,2%)	5 (15,2%)	6 (30,0%)
Sensitivo	19 (23,8%)	8 (29,6%)	5 (15,2%)	6 (30,0%)
Alteraciones esfinterianas	9 (11,3%)	2 (7,4%)	1 (3,0%)	6 (30,0%)
Otros	17 (21,3%)	6 (22,2%)	5 (15,2%)	6 (30,0%)
Remisión incompleta 2do ataque	49 (61,3%)	11 (40,7%)	22 (66,7%)	16 (80,0%)
<2 años entre 1er y 2do ataque	34 (42,5%)	9 (33,3%)	15 (45,5%)	10 (50,0%)
>1 recaída en el 1er año	21 (26,3%)	5 (18,5%)	9 (27,3%)	7 (35,0%)
Total de recaídas	3,88 ± 1,99	3,19 ± 1,64	3,64 ± 1,73	5,20 ± 2,26
>2 lesiones en RM	69 (86,3%)	22 (81,5%)	29 (87,9%)	18 (90,0%)
Lesiones en RM				
Supratentoriales	72 (90,0%)	26 (96,3%)	29 (87,9%)	17 (85,0%)
Cerebelo	9 (11,3%)	2 (7,4%)	3 (9,1%)	4 (20,0%)
Tallo cerebral	21 (26,3%)	7 (25,9%)	6 (18,2%)	8 (40,0%)
Medula espinal	35 (43,8%)	9 (33,3%)	16 (48,5%)	10 (50,0%)
Atrofia cerebral	13 (16,3%)	2 (7,4%)	6 (18,2%)	5 (25,0%)
Embarazo	6 (7,5%)	3 (11,1%)	2 (6,1%)	1 (5,0%)
Depresión	33 (41,3%)	10 (37,0%)	13 (39,4%)	10 (50,0%)
Disfunción cognitiva	32 (40,0%)	11 (40,7%)	10 (30,4%)	11 (55,0%)
Hospitalización aguda	29 (36,3%)	4 (14,8%)	13 (39,4%)	12 (60,0%)

Tabla 3. Características clínicas de los pacientes según el grado de discapacidad

	Total n=55 / no reportan=25	Discapacidad Leve	Discapacidad Moderada	Discapacidad Severa
Bandas oligoclonales positivas al diagnóstico	39 (70,9%)	14 (25,5%)	17 (30,9%)	8 (14,5%)

Tabla 4. Bandas oligoclonales positivas al diagnóstico según el grado de discapacidad

A través del modelo de regresión logística multinomial se identificaron algunos factores pronósticos para el desarrollo de diferentes grados de discapacidad funcional (Tabla 5). Se obtuvo como resultado que la edad >30 años al inicio de la enfermedad, una remisión incompleta después del segundo ataque clínico y la hospitalización aguda fueron los principales factores de mal pronóstico para el desarrollo de discapacidad moderada y/o severa.

Dentro de la comparación de los grupos de discapacidad leve y discapacidad moderada, una edad >30 años al inicio de la enfermedad fue la única variable que se asoció a mayor riesgo de discapacidad moderada (RR 7,32; IC 95% 1,29-41,69; p=0,025). En contraste, dentro de la comparación de los grupos de discapacidad leve y discapacidad severa, la remisión incompleta después del segundo ataque clínico fue el predictor más fuerte de discapacidad severa (RR 18,94; IC 95% 2,22-161,57; p=0,007) junto con la hospitalización aguda (RR 13,15; IC 95% 1,68-103,02; p=0,014).

	Discapacidad Leve vs Moderada		Discapacidad Leve vs Severa		Total
	Hazard ratio (IC)	p-valor	Hazard ratio (IC)	P-valor	P-valor
Sexo masculino	0,58 (0,11-2,92)	0,506	0,24 (0,03-1,82)	0,166	0,360
Edad >30 años al inicio	7,32 (1,29-41,69)	0,025	1,38 (0,16-11,81)	0,769	0,035
Síntomas piramidales al inicio	0,66 (0,11-3,85)	0,644	1,20 (0,17-8,50)	0,853	0,765
Inicio polisintomático	2,74 (0,46-16,33)	0,269	0,46 (0,07-2,93)	0,412	0,126
Remisión incompleta 1er ataque	1,67 (0,41-6,80)	0,475	1,22 (0,20-7,54)	0,827	0,772
Remisión incompleta 2do ataque	2,67 (0,59-12,01)	0,200	18,94 (2,22-161,57)	0,007	0,010
<2 años entre 1er y 2do ataque	1,69 (0,23-12,12)	0,603	0,69 (0,05-8,75)	0,771	0,710
>1 recaída en el 1er año	1,31 (0,11-15,62)	0,832	1,60 (0,09-29,88)	0,753	0,952
>2 lesiones en RM	1,47 (0,20-10,82)	0,708	3,60 (0,24-54,39)	0,355	0,627
Lesiones cerebelosas en RM	0,88 (0,06-13,71)	0,924	0,96 (0,06-15,47)	0,977	0,995
Lesiones en tallo cerebral en RM	0,63 (0,09-4,64)	0,650	2,65 (0,32-22,28)	0,369	0,283
Lesiones medulares en RM	1,25 (0,23-6,68)	0,793	0,78 (0,11-5,39)	0,805	0,860
Atrofia cerebral	0,92 (0,10-8,58)	0,940	1,43 (0,12-16,80)	0,776	0,894
Bandas oligoclonales en LCR al diagnóstico	5,29 (0,61-46,04)	0,131	0,82 (0,07-8,75)	0,872	0,190
Embarazo	1,13 (0,08-16,65)	0,930	0,09 (3,03e-4-28,42)	0,416	0,619
Depresión	0,79 (0,17-3,70)	0,763	1,48 (0,24-9,18)	0,671	0,743
Disfunción cognitiva	0,80 (0,17-3,81)	0,784	2,62 (0,41-16,80)	0,308	0,357
Hospitalización aguda	2,89 (0,51-16,52)	0,232	13,15 (1,68-103,02)	0,014	0,031

Tabla 5. Factores pronósticos de Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente según el grado de discapacidad

Regresión logística multinomial. La categoría de referencia es discapacidad leve según el último puntaje EDSS reportado. Un Hazard Ratio >1 indica que la variable está asociada con mayor riesgo de discapacidad moderada o severa en comparación con el grupo de referencia (discapacidad leve). Los números entre paréntesis muestran un intervalo de confianza (IC) del 95%.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio de cohorte retrospectivo observacional de pacientes diagnosticados con EM recurrente remitente el parámetro principal fue el grado de discapacidad funcional según la escala EDSS modificada de Kurtzke, aunque no se tomó en cuenta el tiempo que se tardaron los pacientes en desarrollar dicha discapacidad. En algunos artículos de revisión y otros estudios acerca de la evolución natural de la EM ciertos factores clínicos se asociaron a un pronóstico de mayor discapacidad (2,4,6,29,30). Estos factores fueron evaluados en la población de este estudio y estadísticamente significativo fue tener una edad mayor de 30 años al inicio de la enfermedad, haber tenido una remisión incompleta después del segundo ataque clínico y haber tenido alguna hospitalización por causa aguda.

La edad mayor de 30 años al inicio de la enfermedad se asoció a mayor probabilidad de desarrollar una discapacidad moderada en algún momento de la evolución de la enfermedad, contrario al hallazgo de Bsteh *et al.* (4) que muestra que a pesar de mejores resultados en pacientes jóvenes al inicio de la enfermedad, la edad al inicio tuvo poco impacto en la discapacidad a largo plazo. Esta diferencia en los resultados puede deberse a que en nuestro estudio no tomamos en cuenta el tiempo de evolución de la enfermedad, tan solo que esta haya sido mayor a 3 años para poder incluir a los pacientes en la cohorte, en contraste, este otro estudio muestra sus resultados después de 10 años de evolución de la enfermedad en todos sus pacientes. A pesar de esto, mayor edad al inicio si consta entre los factores de mal pronóstico considerados por Correa-Díaz *et al.* (6).

Haber tenido una remisión incompleta después del segundo ataque clínico y alguna hospitalización por causa aguda fueron dos factores que se asociaron al desarrollo de una discapacidad severa en el tiempo. Se ha reportado que una recuperación parcial o nula de alguna recaída es de mal pronóstico (6) y además que una recuperación completa se asocia a una evolución favorable (4). Por lo tanto, nuestro hallazgo coincide con la evidencia científica ya descrita acerca de que una recuperación incompleta se asocia a peores resultados en cuanto a discapacidad a largo plazo. A pesar de que la recuperación incompleta después del primer ataque no resultó como factor de riesgo, sí lo fue la recuperación incompleta tras el segundo ataque. La asociación entre tener alguna hospitalización de causa aguda y el desarrollo de

discapacidad severa también fue reportado en un estudio de cohorte retrospectivo (30), la diferencia radica en que en aquel estudio contaron con los reportes de la evaluación de la discapacidad según la escala modificada EDSS después de cada hospitalización y estimaron la diferencia de la progresión de la discapacidad en el tiempo entre los pacientes que habían sido hospitalizados y los que no. En nuestro estudio no contamos con dichos reportes y no se hizo un seguimiento en el tiempo de la evolución de la discapacidad, sino que se valora únicamente el estado de discapacidad actual sin importar el tiempo desde el inicio de la enfermedad.

El resto de los factores considerados en nuestro estudio no resultaron ser de riesgo para el desarrollo de un mayor grado de discapacidad. Según Correa-Díaz *et al.* (6) el sexo masculino sí es uno de ellos, pero los resultados de nuestro estudio no hallaron asociación significativa al igual que un estudio de cohorte internacional (4). Además, nuestros resultados no concuerdan con los de otro estudio reciente (29) en el que sí aparece el sexo masculino como factor de riesgo para el desarrollo de un grado mayor de discapacidad y esto puede deberse a que nuestra muestra era homogénea en cuanto a la cantidad de pacientes de cada sexo.

El inicio polisintomático de la enfermedad junto con los síntomas piramidales, a pesar de ser considerados como signos neurológicos asociados a probable evolución desfavorable (6,29), en nuestro estudio no fueron significativos para el desarrollo de algún tipo específico de discapacidad. Resultó llamativo que un tiempo menor de 2 años entre el primer y segundo ataque y tener más de una recaída durante el primer año de la enfermedad no resultaran significativos como factor de riesgo para un mayor grado de discapacidad en los pacientes como lo fueron en otros estudios (6,29). El motivo puede ser el tamaño limitado de nuestra población y la falta de registro de la evolución de la discapacidad de los pacientes en el tiempo, además que el tipo de tratamiento administrado y el momento en el que fue iniciado no fueron considerados pudiendo influir en la progresión de la discapacidad.

En cuanto a análisis de laboratorio, la presencia de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo a pesar de tener precisión diagnóstica (6), no resultó significativo como factor pronóstico del grado de discapacidad al igual que en otro estudio de cohorte (4). Más bien, se sugiere que resultados positivos sirven como factor pronóstico de conversión de SCA a EM clínicamente definida.

Los hallazgos imagenológicos tampoco fueron significativos para ser considerados como factor pronóstico de discapacidad como si lo fueron en otros estudios más detallados donde evaluaron las imágenes al inicio de la enfermedad y su progresión en el tiempo (2,4). Este resultado puede tener su causa en que algunos pacientes cuentan con un tiempo de evolución de la enfermedad más corto que otros, no habiendo todavía progresado su grado de discapacidad.

Tampoco se encontró que el embarazo, la depresión y la disfunción cognitiva jueguen el papel de factores de mal pronóstico en la EMRR. Pocos estudios han valorado el valor pronóstico del embarazo en EM, pero en el estudio de Bsteh *et al.* (4) tampoco se encontró efecto del embarazo en discapacidad futura. La depresión y la disfunción cognitiva si se asociaron a discapacidad (4) y es que una limitante de nuestro estudio es que no valoramos la acumulación de discapacidad en el tiempo sino únicamente el último estado registrado de discapacidad.

Una limitante importante en nuestro estudio es que no tomamos en cuenta el tiempo de evolución de la discapacidad, es decir, no registramos todos los puntajes según la escala EDSS de cada paciente y el tiempo entre cada valoración, principalmente debido a que no todos constaban con estos datos. Tampoco tomamos en cuenta la influencia de los diferentes tratamientos administrados a los pacientes que pueden modificar el curso de la enfermedad.

Son necesarios más estudios que sean realizados con un número mayor de pacientes, de ser posible multicéntricos, para así abarcar una representación real de cómo se manifiesta la enfermedad en nuestra población. Sería importante estudiar la evolución de la discapacidad en el tiempo y el efecto del tratamiento modificador de la enfermedad sobre la misma. También es importante centrar los próximos estudios en identificar factores demográficos y clínicos, así como biomarcadores, que sirvan como factores pronósticos significativos para que el tratamiento temprano con fármacos más efectivos sea factible.

CONCLUSIONES

Los factores de mal pronóstico que demostraron ser buenos predictores para el desarrollo de discapacidad funcional según la escala modificada EDSS, valiéndonos del puntaje obtenido sobre el estado actual de cada paciente, fueron la edad mayor de 30 años al inicio de la enfermedad para el desarrollo de discapacidad moderada y la remisión incompleta del segundo ataque clínico y tener alguna hospitalización de causa aguda no obstétrica para el desarrollo de discapacidad severa. Finalmente, podríamos decir que tener alguno de estos factores puede predisponer al desarrollo de una mayor discapacidad funcional a lo largo del tiempo, lo que hace importante intervenir de forma temprana con tratamiento que pueda modificar el curso de la enfermedad y mejore la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yamout B, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Mult Scler*. 2018;38:212–25.
2. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: A 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008;131(3):808–17.
3. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013 : mapping multiple sclerosis around the world. MSIF [Internet]. 2013; Available from: <https://www.msif.org/about-us/who-we-are-and-what-we-do/advocacy/atlas/>
4. Bsteh G, Ehling R, Lutterotti A, Hegen H, Pauli F Di, Auer M, et al. Long term clinical prognostic factors in relapsing-remitting multiple sclerosis: Insights from a 10-Year observational study. *PLoS One*. 2016;11(7).
5. McKay KA, Jahanfar S, Duggan T, Tkachuk S, Tremlett H. Factors associated with onset, relapses or progression in multiple sclerosis: A systematic review. *Neurotoxicology* [Internet]. 2017;61:189–212. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2016.03.020>
6. Correa-Diaz EP, Jácome-Sánchez E, Torres-Herrán G, Masabanda-Campaña L, Baño-Jiménez G, Altamirano-Brito MJ, et al. Factores Pronósticos de la Esclerosis Múltiple. *Rev Ecuatoriana Neurol* [Internet]. 2018;27(1). Available from: https://www.researchgate.net/publication/327545074_ARTICULO_DE_REVISION_Factores_Pronosticos_de_la_Esclerosis_Multiple_Prognostic_Factors_In_Multiple_Sclerosis
7. Abad P, Pérez M, Castro E, Alarcón T, Santibáñez R, Díaz F. Prevalence of multiple sclerosis in Ecuador. *Neurol (English Ed)*. 2010;25(5):309–13.
8. Correa E, Paredes V, Martínez B. Prevalence of multiple sclerosis in Latin America and its relationship with European migration. *Mult Scler J – Exp Transl Clin*. 2016;2:205521731666640.
9. Correa Diaz EP, Ortiz Yopez A. The Clinical and Epidemiological Spectrum of Multiple Sclerosis in Quito, Ecuador. *J Neurol Disord*. 2016;04(07).
10. Alarcón T, Aguirre R, Díaz E, Santibáñez R, Navas C, Acuña G. Esclerosis Múltiple en un Hospital del Litoral Ecuatoriano. *Rev Ecuatoriana Neurol*. 2011;20:27–33.
11. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2017;17(6):530–6.
12. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2015;5(9):1–13.
13. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention--An Update. *Semin Neurol*. 2016;36(2):103–14.
14. Thormann A, Sorensen P, Magyari M, Koch-Henriksen N, Laursen B. Comorbidity in multiple sclerosis is associated with diagnostic delays and increased mortality. *Neurology* [Internet]. 2017;89(16):1668–75. Available

from:

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=fulltext&NEWS=N&CSC=Y&D=ovft&SEARCH=0028-3878.is+and+89.vo+and+16.ip+and+1668.pg>

15. Moreno RD, Morales Esponda M, Lorena N, Echazarreta R, Olan Triano R, Luis J, et al. Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica.
16. Revisión de la esclerosis múltiple. A propósito de un caso. [Internet]. [cited 2019 Oct 28]. Available from: <https://scihub.tw/https://doi.org/10.1016/j.semerng.2014.07.009>
17. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* [Internet]. 1996 Apr [cited 2020 Jan 29];46(4):907–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780061>
18. Tsang BKT, Macdonell R. Multiple sclerosis: Diagnosis, management and prognosis. *Aust Fam Physician*. 2011;40(12):948–55.
19. Kremenchutzky M, Rice GPA, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study 9: Observations on the progressive phase of the disease. *Brain*. 2006 Mar;129(3):584–94.
20. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 2010 Jul;133(7):1900–13.
21. Pericot I, Montalban X. Esclerosis múltiple. *Med Integr*. 2001;38:18–24.
22. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Vol. 83, *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 278–86.
23. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: Clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(6):752–9.
24. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria [Internet]. Vol. 17, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2018 [cited 2020 Feb 25]. p. 162–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442217304702>
25. Sand IK. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015;28(3):193–205.
26. Mowry EM, Pesic M, Grimes B, Deen SR, Bacchetti P, Waubant E. Clinical predictors of early second event in patients with clinically isolated syndrome. *J Neurol*. 2009;256(7):1061–6.
27. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–52.
28. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status

Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2014;14(1):1–10.

29. Hampshire-Araújo F, Bergmann A, Alvarenga RMP, Vasconcelos CCF. Malignant multiple sclerosis: clinical and demographic prognostic factors. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017;75(3):139–41.
30. Garland A, Metz LM, Bernstein CN, Peschken CA, Hitchon CA, Marrie RA. Hospitalization is associated with subsequent disability in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2017;14(March):23–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2017.03.009>



Presidencia
de la República
del Ecuador



Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes



SENESCYT
Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Moscoso Cevallos Simone Antonella**, con C.C: # **1717198384** autora del trabajo de titulación: **Factores pronósticos asociados a mayor discapacidad funcional en pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente atendidos en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo** previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **03 de mayo del 2020**

f. Antonella

Nombre: **Moscoso Cevallos, Simone Antonella**

C.C: **1717198384**



Presidencia
de la República
del Ecuador



Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes



SENESCYT
Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Motte Bonilla, Daniel Nicolás**, con C.C: # **0918978024** autor del trabajo de titulación: **Factores pronósticos asociados a mayor discapacidad funcional en pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente atendidos en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo** previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **03 de mayo del 2020**

f. _____

Nombre: **Motte Bonilla, Daniel Nicolás**

C.C: **0918978024**



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TÍTULO Y SUBTÍTULO:	Factores pronósticos asociados a mayor discapacidad funcional en pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente atendidos en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo.		
AUTOR(ES)	Moscoso Cevallos, Simone Antonella Motte Bonilla, Daniel Nicolás		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Landívar Varas, Xavier Francisco, Dr.		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Facultad de Ciencias Médicas		
CARRERA:	Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	03 de mayo del 2020	No. DE PÁGINAS:	37 páginas
ÁREAS TEMÁTICAS:	Medicina Interna, Neurología, Epidemiología		
PALABRAS CLAVES/KEYWORDS:	Esclerosis múltiple recurrente remitente; autoinmunidad; discapacidad funcional; progresión de discapacidad; factor pronóstico		
RESUMEN/ABSTRACT:	<p>Introducción: La Esclerosis Múltiple es una enfermedad autoinmune y crónico-degenerativa del sistema nervioso central con manifestaciones clínicas variables y formas de presentación heterogénea que dificultan el pronóstico de su evolución hacia la discapacidad funcional. Objetivo: Medir la fuerza de asociación entre los factores del mal pronóstico y el grado de discapacidad funcional presente en los pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente (EMRR) atendidos en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo. Materiales y Métodos: Este estudio de cohorte retrospectivo incluyó un total de 80 pacientes con EMRR. Se describieron las características clínicas y se calcularon modelos de regresión logística multinomial con respecto al grado de discapacidad funcional para evaluar el impacto pronóstico de los factores identificados. Resultados: Del total de pacientes, el 33,8% tuvieron discapacidad leve (EDSS=0-2.5), 41,3% tuvieron discapacidad moderada (EDSS=3-5.5) y 25,0% tuvieron discapacidad severa (EDSS=6-10). Una edad >30 años al inicio de la enfermedad se asoció a mayor riesgo de discapacidad moderada (RR 7,32; IC 95% 1,29-41,69; p=0,025) y la remisión incompleta después del segundo ataque clínico (RR 18,94; IC 95% 2,22-161,57; p=0,007) junto con la hospitalización de causa aguda no obstétrica (RR 13,15; IC 95% 1,68-103,02; p= 0,014) se asociaron a mayor riesgo de discapacidad severa. Conclusiones: Los factores de mal pronóstico que demostraron ser buenos predictores para el desarrollo de discapacidad funcional fueron la edad >30 años al inicio de la enfermedad, la remisión incompleta del segundo ataque clínico y tener alguna hospitalización de causa aguda.</p>		
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593-9-69601122 +593-9-94292952	E-mail: anto_moscoso@hotmail.com motteb_daniel@hotmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Dr. Andrés Mauricio Ayón Genkuong		
	Teléfono: +593-9-97572784		
	E-mail: andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			