



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

TEMA:

Evaluación de la actividad de la enfermedad en pacientes con Esclerosis Múltiple tratados con interferón beta (IFN- β) 1a del Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2018 al 2020.

AUTORES:

**Minchalo Ochoa, Geovanna del Cisne
Pérez Nuques, María José**

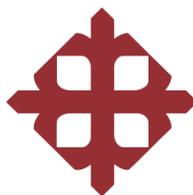
**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de
MÉDICO**

TUTOR:

Vásquez Cedeño, Diego Antonio Dr.

Guayaquil, Ecuador

1 de septiembre del 2022



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 **Minchalo Ochoa, Geovanna Del Cisne; Pérez Nuques, María José**, como requerimiento para la obtención del título de **médico**.

TUTOR



Firmado electrónicamente por:
**DIEGO ANTONIO
VASQUEZ CEDENO**

f. _____

Vásquez Cedeño, Diego Antonio Dr.

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____

Aguirre Martínez, Juan Luis Dr.

Guayaquil, 1 de septiembre del 2022



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Nosotras, **Minchalo Ochoa, Geovanna del Cisne;**
Pérez Nuques, María José

DECLARAMOS QUE:

El Trabajo de Titulación: **Evaluación de la actividad de la enfermedad en pacientes con Esclerosis Múltiple tratados con interferón beta (IFN- β) 1a del Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2018 al 2020**, 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 nuestra total autoría.

En virtud de esta declaración, nos responsabilizamos del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, 1 de septiembre del 2022

LA AUTORA:

f. _____

Minchalo Ochoa, Geovanna Del Cisne

LA AUTORA:

f. _____

Pérez Nuques, María José



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Nosotras, **Minchalo Ochoa, Geovanna del Cisne;**
Pérez Nuques, María José

Autorizamos a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la publicación en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: **Evaluación de la actividad de la enfermedad en pacientes con Esclerosis Múltiple tratados con interferón beta (IFN- β) 1a del Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2018 al 2020**, cuyo contenido, ideas y criterios son de nuestra exclusiva responsabilidad y total autoría.

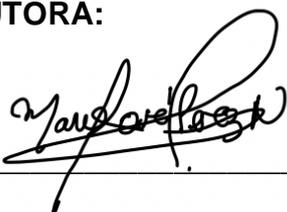
Guayaquil, 1 de mayo del 2021

LA AUTORA:

f. 

Minchalo Ochoa, Geovanna Del Cisne

LA AUTORA:

f. 

Pérez Nuques, María José

REPORTE DE URKUND



Firmado electrónicamente por:
**DIEGO ANTONIO
VASQUEZ CEDENO**

Document Information

Analyzed document	TRABAJODETITULACION.MINCHALOPEREZ.PROM69.docx (D143230374)
Submitted	2022-08-24 19:55:00
Submitted by	
Submitter email	geovannaminchalo@gmail.com
Similarity	1%
Analysis address	diego.vasquez.ucsg@analysis.orkund.com

TUTOR



Firmado electrónicamente por:
**DIEGO ANTONIO
VASQUEZ CEDENO**

f. _____

Vásquez Cedeño, Diego Antonio Dr.

Agradecimiento

Agradecemos a nuestra respectiva compañera de tesis, por ser el pilar fundamental en la elaboración de este estudio, por el apoyo mutuo y por la motivación constante. Es realmente un trabajo en equipo que refleja toda la dedicación y esfuerzo que ha implicado desarrollarlo.

Agradecemos a nuestro tutor, Dr. Diego Vasquez Cedeño, por ayudarnos y animarnos a lo largo de la elaboración de este trabajo. A la Dra. Maria Gabriela Acuña Chong, por guiarnos en la elección del tema, permitirnos realizar este trabajo en el servicio de neurología del HTMC y siempre estar dispuesta a resolver nuestras dudas de la especialidad.

Mención especial a nuestro amigo, el Dr. John Cuenca Trujillo, por brindarnos todas las herramientas necesarias para llevar a cabo el proceso de investigación, quien con su paciencia, tiempo, dedicación, apoyo incondicional y sus conocimientos nos acompañó a través de cada una de las etapas de este proyecto. Sin lo cuál este trabajo no hubiese sido posible.

Finalmente, a nuestros padres por permitirnos estudiar esta noble carrera, además a nuestros hermanos y amigos quienes nos han dado ánimo durante estos meses de arduo trabajo.

- **Geovanna y María José**

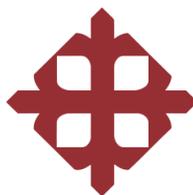
Dedicatoria

Dedico mi trabajo de titulación a mis padres, Geovanny Minchalo y Jhina Ochoa, mi razón de ser, por su amor, sus enseñanzas de vida, por creer en mi, por darme la independencia de tomar mis propias decisiones y el apoyo incondicional para llevar a cabo cada una ellas. A mis hermanos, César y Mishelle, mis compañeros de vida, por su cariño, motivación, por consentirme tanto y los consejos de hermanos mayores que siempre están. Son las personas que más admiro, que más amo, mi ejemplo a seguir, que a pesar de la distancia siempre han buscado la manera de estar cerca. A Daniela R, Daniela G, María José, Gabriela, mis colegas y las hermanas que me regaló medicina, por su apoyo constante y por ser ejemplo de perseverancia. Definitivamente hicieron de estos 6 años una experiencia maravillosa e inolvidable.

- **Geovanna**

Este trabajo va dedicado a mis padres, José Manuel y María Andrea, quienes han sido la razón de lo que hoy en día me he convertido, a través de su apoyo incondicional, y sobre todo por su amor y atención al escuchar mis interminables anécdotas con una sonrisa. A mis hermanos, José Manuel y María Andrea por siempre a acompañarme durante mis madrugadas de estudio, mis consejeros cuando se presentaba algo que me preocupaba. A mi abuelo Jorge, uno de mis principales pilares, además de mis padres, quien soñaba con verme crecer y verme convertida en un gran médico. Sé, que desde el cielo, está orgulloso de mi. A mis amigas: Geova, Dani R y Dani G, las personas mas incondicionales que me regaló la universidad. Sin ustedes, esta carrera no hubiese sido la misma.

- **María José**



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

Vásquez Cedeño, Diego Antonio Dr.

TUTOR

f. _____

Aguirre Martínez, Juan Luis Dr.

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____

Ayon Genkuong, Andrés Mauricio Dr.

COORDINADOR DEL ÁREA

f. _____

OPONENTE



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

CALIFICACIÓN

f. _____

Aguirre Martínez, Juan Luis Dr.

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____

Ayon Genkuong, Andrés Mauricio Dr.

COORDINADOR DEL ÁREA

f. _____

OPONENTE

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	XIII
ABSTRACT	XV
INTRODUCCIÓN	2
CAPÍTULO 1	4
EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	4
1.1 Planteamiento del problema	4
1.2 Objetivos	4
1.2.1 General	4
1.2.2 Objetivos Específicos	4
1.3 Hipótesis	5
1.4 Justificación	5
CAPÍTULO 2	6
MARCO TEÓRICO	6
2.1 Fundamentación teórica	6
2.1.1 Definición de la enfermedad	6
2.1.2 Epidemiología de la enfermedad	6
2.1.3 Etiología de la enfermedad	7
2.1.4 Fisiopatología de la enfermedad	8
2.1.5 Presentación de la enfermedad	9
2.1.6 Síntomas y signos clínicos	10
2.1.7 Escala de discapacidad	12
2.1.8 Diagnóstico	14
2.1.9 Pronóstico	16
2.2 Patrón de la enfermedad	16
2.2.1 Síndrome clínicamente aislado	16
2.2.2 Síndrome radiológico aislado	17
2.2.3 Remitente recurrente	17
2.2.4 Primariamente progresiva	17
2.2.5 Secundariamente progresiva	18
2.3 Tratamiento	18
2.3.1 Tratamiento modificador de la enfermedad	18
2.3.1.1 Fármacos de primera línea	19
2.3.1.2 Fármacos de segunda línea	21
2.3.2 Tratamiento de recaídas agudas	23

2.3.3 Tratamiento sintomático	24
2.4 Ausencia de evidencia de la actividad de la enfermedad: NEDA-3	26
2.4.1 Origen	26
2.4.2 Utilidad	27
2.4.3 Criterios de estabilidad del tratamiento	28
CAPÍTULO 3	30
METODOLOGÍA	30
3.1 Materiales y métodos	30
3.2 Población de estudio	30
3.2.1 Criterios de inclusión	30
3.2.2 Criterios de exclusión	31
3.2.3 Universo	31
3.3 Análisis estadístico	31
3.4 Operacionalización de variables	33
3.5 Representación estadística de los resultados	35
3.6 Discusión de los resultados	43
CAPÍTULO 4	47
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	47
4.1 Conclusiones	47
4.2 Recomendaciones	47
BIBLIOGRAFÍA	48
Anexos	51

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Escala del Estado de Incapacidad Ampliada de Kurtzke (EDSS).....	13
Tabla 2. Criterios de McDonald de 2017 para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple.....	14
Tabla 3. Variable de estudio	33
Tabla 4. Variables asociadas al desenlace	33
Tabla 5. Datos sociodemográficos de la muestra en estudio	35
Tabla 6. Parámetros del NEDA -3.....	38
Tabla 7. Evolución de pacientes con EDA durante el tiempo de seguimiento.	42
Tabla 8. Asociación entre características de base y desenlace	42

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo.....	36
Figura 2. Presencia de recaídas durante los dos años de seguimiento de acuerdo al sexo, educación, patrón remitente-recurrente y comorbilidades neuropsiquiátricas.....	40
Figura 3. Progresión de la discapacidad en los subgrupos de interés.....	41

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Histogramas con curvas de normalidad.....	51
--	----

RESUMEN

Antecedentes: La Esclerosis Múltiple (EM) es la patología autoinmune desmielinizante más común y la principal causa de discapacidad permanente en adultos jóvenes. En Latinoamérica, los casos de EM son de aproximadamente 40 por cada 100.000 habitantes al año. En Ecuador la prevalencia va en aumento, representando en la actualidad, un problema de salud pública. Por lo tanto, se necesitan herramientas para evaluar la eficacia del tratamiento y lograr la ausencia de evidencia de actividad de la enfermedad-3 (NEDA-3). **Objetivo:** Evaluar la actividad de la enfermedad en pacientes diagnosticados con Esclerosis Múltiple tratados con IFN- β 1a mediante el NEDA- 3. **Metodología:** Estudio de cohorte observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico, que involucra a los pacientes con EM que consultaron el servicio de neurología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC) durante el periodo 2018 al 2020. Se utilizó el método regresión logística para identificar características asociadas con la actividad de la enfermedad. **Resultados:** De los 109 pacientes estudiados, se encontró que 69 pacientes (63.3%) obtuvo NEDA-3 durante los dos primeros años de tratamiento. Del total, el 66% fueron de sexo femenino, de los cuales 59.4% alcanzaron NEDA-3. La raza blanca se presentó en el 2.8%, mientras que la raza mestiza predominó con un 97.2%. Además, dentro de las comorbilidades, las neuropsiquiátricas predominaron en un 48.6% de la población. Predomina la ausencia de recaídas y de nuevas lesiones en RM, que supone un pronóstico favorable para la población estudiada ($p < 0.001$). Se encontraron resultados estadísticamente significativos de EDSS a los 12 meses ($p = 0.029$), 18 meses ($p = 0.007$) y 24 meses ($p < 0.001$). No existió asociaciones significativas entre las características de base y el desenlace. **Conclusión:** El NEDA-3 es una herramienta útil para representar el éxito del tratamiento de los pacientes con EM a corto y largo plazo. El IFN- β 1a es un fármaco de primera línea con gran eficacia en la población estudiada, ya que más del 50% de los pacientes lograron el desenlace.

Palabras claves: esclerosis múltiple, no evidencia de actividad de la enfermedad, NEDA-3, recaídas, alteraciones imagenológicas, EDSS, interferón beta 1a.

ABSTRACT

Background: Multiple Sclerosis (MS) is the most common autoimmune demyelinating pathology and the leading cause of permanent disability in young adults. In Latin America, MS cases are approximately 40 per 100,000 inhabitants per year. In Ecuador the prevalence is increasing, currently representing a public health problem. Therefore, tools are needed to assess the efficacy of treatment and achieve no evidence of disease activity-3 (NEDA-3). **Objective:** To evaluate the activity of the disease in patients diagnosed with Multiple Sclerosis treated with IFN- β 1a through the NEDA-3. **Methodology:** Observational, retrospective, longitudinal and analytical cohort study, involving patients with MS who consulted the neurology service of Teodoro Maldonado Carbo Hospital (HTMC) during the period 2018 to 2020. The logistic regression method was used to identify features associated with disease activity. **Results:** Of the 109 patients studied, it was found that 69 patients (63.3%) obtained NEDA-3 during the first two years of treatment. Of the total, 66% were female, of which 59.4% reached NEDA-3. The white race was present in 2.8%, while the mestizo race predominated with 97.2%. In addition, within comorbidities, neuropsychiatric ones predominated in 48.6% of the population. Prevails the absence of relapses and new lesions on MRI, which implies a favorable prognosis for the population studied ($p < 0.001$). Statistically significant results of EDSS were found at 12 months ($p = 0.029$), 18 months ($p = 0.007$) and 24 months ($p < 0.001$). There were no significant associations between the baseline characteristics and the outcome. **Conclusion:** The NEDA-3 is a useful tool to represent the success of the treatment of MS patients in the short and long term. IFN- β 1a is a first-line drug with great efficacy in the population studied, since more than 50% of patients achieved the outcome.

Keywords: multiple sclerosis, no evidence of disease activity, NEDA-3, relapses, MRI activity, EDSS, interferon beta 1a.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante inflamatoria inmunomediada más común del sistema nervioso central y la causa más frecuente de discapacidad permanente no traumática en adultos jóvenes. (1) A nivel mundial, la prevalencia de la enfermedad es heterogénea, siendo más alta en Europa y Norteamérica con prevalencias que superan los 100 casos cada 100.000 habitantes, mientras que es intermedia o baja en países de América Latina con prevalencias de 38 casos cada 100.000 habitantes. Ecuador se considera aún un país de baja prevalencia, a pesar de que ha aumentado de manera significativa a 5 casos cada 100.000 habitantes. En Quito y Cuenca la presencia de la patología es mayor ya que existe menor población indígena y mayor población blanca y mestiza, lo que sugiere la influencia de población europea para el desarrollo de la enfermedad. (2,3)

La EM no tiene cura. Por lo tanto, el tratamiento se basa en el establecimiento de objetivos y control activo de resultados. Es así como surge el NEDA- 3 (*no evidence of disease activity-3*), un marcador de respuesta terapéutica que evalúa tres parámetros: brotes, lesiones evidenciadas por resonancia magnética (RM) y progresión de discapacidad. El principal enfoque del tratamiento es cambiar el curso de la enfermedad mediante la terapia modificadora de la enfermedad (TME), que incluye fármacos de primera línea como el interferón beta (IFN- β) 1a y 1b, acetato de glatiramer, dimetilfumarato y teriflunomida, y fármacos de segunda línea como natalizumab, fingolimod y ocrelizumab.

El IFN- β es el primer medicamento aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (*FDA, Food and Drug Administration*) para el tratamiento de esta patología. En caso de EM establecida, se ha demostrado su eficacia para limitar la progresión de la discapacidad física, la tasa de recaídas clínicas y el desarrollo de lesiones cerebrales en RM. (4)

Debido a la necesidad de conocer la efectividad del tratamiento, este estudio tiene como finalidad evaluar la actividad de la enfermedad en pacientes tratados con IFN- β 1a durante dos años mediante el NEDA-3. Se ha demostrado que alcanzar en los primeros 2 años de tratamiento el estado NEDA-3 tiene un valor predictivo positivo del 80% al 90% para la ausencia a largo plazo de acumulación de discapacidad. (5)

Razón por la cual, los resultados obtenidos serán considerados un hallazgo fundamental para la elección de la terapia adecuada, con la menor repercusión en la calidad de vida del paciente, a nivel social y de salud pública. (6,7)

CAPÍTULO 1

EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 Planteamiento del problema

A pesar del continuo desarrollo de nuevas y mejores TME, es inevitable la progresión de la enfermedad debido a su naturaleza autoinmune. La EM es un problema de salud pública, especialmente en países en vías de desarrollo como Ecuador, donde la prevalencia es infraestimada por falta de diagnóstico y registros. Por lo tanto, es necesario valorar los factores que permiten mantener el NEDA-3 a corto y mediano plazo para predecir el curso de la patología, determinar el tratamiento idóneo y conocer el desenlace de los pacientes. (8)

1.2 Objetivos

1.2.1 General

Evaluar la actividad de la enfermedad en pacientes diagnosticados con Esclerosis Múltiple tratados con IFN- β 1a mediante el NEDA- 3.

1.2.2 Objetivos Específicos

1. Asociar las características de base con NEDA-3 en pacientes diagnosticados con Esclerosis Múltiple tratados con IFN- β 1a.
2. Caracterizar a los pacientes diagnosticados con Esclerosis Múltiple según sus datos sociodemográficos y clínicos.
3. Establecer la efectividad de la terapia con IFN- β 1a para obtener NEDA-3 en pacientes diagnosticados con Esclerosis Múltiple.
4. Determinar la presencia de recaídas clínicas en los pacientes diagnosticados con Esclerosis Múltiple tratados con IFN- β 1a.
5. Estimar la progresión de la enfermedad mediante la Escala de Estado de Discapacidad Ampliada (EDSS) en los pacientes con Esclerosis Múltiple tratados con IFN- β 1a.
6. Identificar la actividad de la enfermedad a través de resonancia magnética en los pacientes con Esclerosis Múltiple tratados con IFN- β 1a.

1.3 Hipótesis

El tratamiento con IFN- β 1a obtiene ausencia de evidencia de actividad de la enfermedad en los pacientes con Esclerosis Múltiple.

1.4 Justificación

Según el Ministerio de Salud Pública, actualmente la Esclerosis Múltiple se encuentra dentro de las prioridades de investigación. El NEDA -3 es una herramienta creada con la finalidad de corroborar la efectividad del tratamiento y determinar si se mantiene o no la terapia inicial.

Este estudio es relevante porque proporciona información destacada sobre los pacientes tratados con IFN - β 1a que alcanzaron NEDA-3 y lo mantuvieron durante dos años. En caso de ser posible, podría ser considerada una estrategia fundamental para la optimización temprana del tratamiento y así, lograr la reducción del impacto negativo de la patología en los pacientes, familiares y la sociedad.

CAPÍTULO 2

MARCO TEÓRICO

2.1 Fundamentación teórica

2.1.1 Definición de la enfermedad

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad del sistema nervioso central (SNC) que afecta el cerebro y la médula espinal de manera crónica y progresiva. Se caracteriza por ser desmielinizante, inflamatoria y autoinmune. En ella, se encuentran lesiones focales (placas) en la sustancia blanca cerebral ya que existe pérdida del elemento protector de las fibras nerviosas conocido como mielina. Esta desmielinización causa interrupción de los impulsos eléctricos y, por consiguiente, enlentece su conducción al alterar la conducción saltatoria del potencial de acción. Las personas con esta afectación presentan manifestaciones clínicas importantes como falta de equilibrio, fatiga, alteraciones visuales y cognitivas. (9)

2.1.2 Epidemiología de la enfermedad

A nivel mundial, existen más de 2 millones de personas que padecen de esclerosis múltiple, siendo el género femenino el más afectado. Generalmente, se diagnostica entre los 20-40 años. (10) Aproximadamente, un 10% presenta la enfermedad después de los 60 años y un 2% durante la infancia. (11)

Como se mencionó anteriormente, las mujeres presentan con mayor frecuencia esta enfermedad, cursando con las formas leves (remitente-recurrente) mientras que los hombres cuando son diagnosticados presentan las formas progresivas y severas cuyo pronóstico es desfavorable. (12)

La geografía cumple un papel fundamental en la prevalencia de la enfermedad debido a que según un sitio/área se aleje del ecuador, la prevalencia es mayor. Es decir, países ubicados en América del Norte, norte y centro de Europa y sur de Australia son los que presentan mayor riesgo mientras que

Latinoamérica se ubica en la zona de bajo riesgo. (9) Adicionalmente, la raza también es una variable de interés en esta patología ya que los afroamericanos presentan menor riesgo (40%) al igual que los provenientes de países como México, Puerto Rico, Japón en comparación a los blancos. (12)

Varios estudios revelan que el tabaquismo aumenta significativamente el riesgo de sufrir EM. Aunque se desconoce con exactitud la razón de este, se dice que el óxido nítrico y el cianuro están relacionados con la desmielinización y la degeneración axonal ya que producen un bloqueo de la conducción eléctrica. (9)

El virus de Epstein Barr se asocia con un riesgo 3 veces mayor que otros virus más frecuentes como el citomegalovirus. Asimismo, la deficiente exposición a rayos UV y por consecuencia, el déficit de vitamina D se asocia a un mayor riesgo de padecer EM debido a la cascada inmunológica que ocasiona. Las personas con una acumulación excesiva de grasa, es decir, que sufren obesidad, tienen un riesgo doble de presentar la enfermedad. Esta condición puede asociarse a que la obesidad tiene que ver con valores menores de vitamina. (11)

Por otro lado, el embarazo es un factor protector de la EM porque existe elevación significativa de las hormonas responsables (progestágenos y estrógenos) imposibilitando el desarrollo de la enfermedad. No obstante, una vez dichos niveles se normalicen, pueden existir recaídas graves. (12)

2.1.3 Etiología de la enfermedad

Actualmente, se desconoce la causa de esta enfermedad. Sin embargo, existen factores genéticos, ambientales e inmunológicos implicados en este proceso patológico. (10)

En cuanto a los aspectos genéticos, existe una relación entre el complejo mayor de histocompatibilidad del cromosoma 6 (HLA DR15-DQ6) con la aparición de bandas oligoclonales (BOC) en el líquido cefalorraquídeo (LCR)

suponiendo un riesgo elevado del desarrollo de la enfermedad. (10) Por otro lado, es indispensable conocer que existe un riesgo superior del 3-5% para los familiares de primer grado de un paciente con EM, mientras que la población sin antecedentes es del 0,1-0,2%. Cuando se trata de un hijo de padres con la patología, el riesgo aumenta al 30%. Y conforme la relación familiar se aleja, el riesgo disminuye. (11)

Respecto a los aspectos ambientales, tanto la situación sociodemográfica como la alimentación cumplen un rol sustancial. La exposición deficiente a radiación UV y el bajo aporte de vitamina D que existe en lugares de gran altitud, se corresponden con un mayor riesgo al desencadenar una serie de procesos inmunológicos que llevan a la EM. De igual manera, el consumo excesivo de pescado junto con el consumo escaso de carnes, cereales y lácteos explican la alta incidencia en estas poblaciones. (10)

2.1.4 Fisiopatología de la enfermedad

La correlación entre los factores genéticos y ambientales provocan la presentación de las células T (Th1) autorreactivas que por medio de un antígeno externo viral o bacteriano inducen una reacción cruzada en la mielina. Existe un periodo de latencia de 10-20 años para que las células T se vuelven reactivas. Entre estos agentes externos, se encuentran los virus de la Varicela, Epstein Barr, Paramixovirus, Herpes tipo 6, Sarampión, y bacterias como *Chlamydia pneumoniae*, entre otros. (10)

Posteriormente, se adhieren al endotelio gracias a la expresión de integrinas, y alteran la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) para poder atravesar e ingresar al SNC. Una vez dentro, se liberan incontrolablemente citocinas proinflamatorias (IL 2, TNF e IFN) gracias a su unión con una célula presentadora de antígeno (macrófago o microglía) que forma un complejo trimolecular. Como consecuencia, se genera un daño irreversible en las vainas de mielina de los oligodendrocitos en el cerebro y en la médula espinal y con el paso del tiempo, conlleva a gliosis neuronal. (9–11)

El daño axonal producido por la desmielinización prolongada y la multiplicación de los canales de sodio ocasiona degeneración neuronal que, en la gran mayoría de los afectados, termina en incapacidad definitiva. (12)

2.1.5 Presentación de la enfermedad

La esclerosis múltiple no tiene un curso estipulado. Las placas desmielinizantes se propagan por todo el SNC siendo de tamaño y localización variable. La presentación de los síntomas depende de cada paciente y por eso, la enfermedad puede cambiar de una afectación auto limitada a una enfermedad complicada e incapacitante. (10) Su carácter neurodegenerativo origina alteraciones sensoriales, psíquicas y físicas que, con el paso del tiempo y la progresión de la enfermedad, podrían ocasionar una discapacidad considerable y por tanto, la dependencia. (13)

Existen conceptos importantes que deben tenerse claros desde un inicio para una comprensión adecuada sobre la esclerosis múltiple. El brote es la aparición de sintomatología sugestiva de alteración neurológica por un tiempo mayor de 24 horas, el cual puede ser referido por la persona a cargo del paciente enfermo. Entre dos brotes no debe existir un tiempo inferior a un mes. La remisión es cuando el enfermo presenta mejoría y/o desaparición de su cuadro clínico por 24 horas, permaneciendo en dicho estado (libre de síntomas) mínimo durante un mes. La exclusión se refiere a toda la sintomatología acompañada que aparece tras la disfunción del sistema nervioso periférico (SNP) que no son parte del brote. Por ejemplo, migrañas, convulsiones, depresión, entre otras. La evidencia clínica es la presencia de un signo clínico infrecuente durante el examen neurológico. Las lesiones separadas son todas las que aparecen en varios lugares con un periodo de aproximadamente 2 semanas entre ellas. El diagnóstico de apoyo de laboratorio se refiere a la presencia de BOC en el LCR y la síntesis intratecal de IgG. (14)

2.1.6 Síntomas y signos clínicos

Síntomas y signos de comienzo

La alteración de la sensibilidad es considerado el síntoma de comienzo más frecuente, lo presentan un 45% de pacientes. Consiste en la sensación de hormigueo del tronco o de uno o más miembros, lo que es sugestivo de afectación del haz espinotalámico, además la sensación de una banda constrictiva en el tronco o en los miembros, sugiere la afectación de lo cordón medular posterior. Al exámen físico, se encuentran varias combinaciones de hipoestesia táctil, dolorosa y térmica o disminución de sensibilidad profunda, vibratoria y posicional, como el signo de Romberg positivo frecuentemente. La alteración motora también es frecuente, se presenta en el 40% de casos, se caracteriza por la pérdida de fuerza en uno o más miembros, el arrastre al caminar de uno o los dos pies, debilidad en una o dos manos, o tras pequeños esfuerzos, fatiga marcada. Al exámen físico, se evidencian paresias o parálisis francas, así como paraplejía, hemiplejía, hiperreflexia osteotendinosa, signo de Babinski, ausencia de reflejos cutáneos abdominales. El cerebelo se afecta en un 10-20% de casos, se presenta como inestabilidad en la marcha, incoordinación motora de miembros o disartria cerebelosa. Al exámen físico, se puede evidenciar disimetría, temblor intencional, disdiadococinesia, ataxia de miembros o tronco, con inestabilidad en la prueba de Romberg y en la marcha. Los síntomas producidos por la disfunción del tronco cerebral, así como disartria, diplopía, disfagia, vértigo, se presentan en el 25% de pacientes. Al exámen físico, es típico de la Esclerosis Múltiple el nistagmo horizontal, vertical, rotatorio o retráctil y oftalmoplejía internuclear, lo cual es un hallazgo casi patognomónico si se presenta en un paciente joven. (15)

Síntomas y signos en el curso de la enfermedad

Durante el curso de la enfermedad la mayoría de los sistemas funcionales neurológicos se afectan, incluyendo piramidal, sensitivo, cerebeloso, tronco cerebral, esfinteriano, visual, mental. Las alteraciones motoras ocurren en un 90% de casos, sensitivas 77% y cerebelosas 75%, consideradas las más frecuentes, les sigue en orden decreciente las alteraciones del tronco cerebral, de esfínteres, mentales y de visión. El diagnóstico tiende a ser más fácil en

casos evolucionados, ya que por lo general tienen una combinación de síntomas y signos que indican la afectación de varios sistemas neurológicos, más aún cuando el cuadro se presenta en mujeres jóvenes. (15)

Las **alteraciones esfinterianas** ocurren en al menos el 90% de casos. Por lo general, los pacientes tienen una vejiga pequeña y espástica con hipercontractilidad del músculo detrusor. Los síntomas incluyen polaquiuria, incontinencia, urgencia y nicturia. Son frecuentes las infecciones del tracto urinario recurrentes en pacientes con discapacidad avanzada y función vesical deteriorada. La fatiga es un síntoma frecuente, que ocurre en al menos el 75% de pacientes con la patología, se describe como la sensación de falta de energía física o mental que interfiere con las actividades. Se considera una razón del desempleo en estos pacientes. Antes de atribuir la fatiga a la Esclerosis múltiple se deben descartar comorbilidades, así como anemia, infecciones, deficiencia de vitamina B, deficiencia de ácido fólico, deficiencia de vitamina D o enfermedad tiroidea. (16)

La **depresión** es la alteración afectiva más frecuente, que aparece en el 75% de pacientes en algún momento de la enfermedad, suele ser una depresión moderada y reactiva. Las **alteraciones sexuales** ocurren en aproximadamente el 70% de pacientes, son secundarias a lesiones neurológicas, de componente psicológico y como efecto adverso de la medicación. Los hombres refieren impotencia sexual, disminución de la libido, dificultad para eyacular y sensación genital disminuida, por otro lado, las mujeres refieren, disminución de la libido, lubricación vaginal disminuida, anorgasmia y sensación genital disminuida. (15)

El **dolor** es experimentado por el 50% de pacientes en algún momento del curso de la enfermedad. Se clasifica como primario o secundario. El dolor primario es neuropático, se relaciona con el propio proceso desmielinizante y se caracteriza por la sensación de quemazón, mordedura o punzada. El dolor secundario es musculoesquelético, que posiblemente se debe a la falta de equilibrio, mala postura, como resultado de la espasticidad. No se asocia con un pronóstico desfavorable, en cuanto a la función del paciente, pero sí puede

tener un impacto importante en la calidad de vida. La neuritis óptica se desarrolla en aproximadamente el 40% de los pacientes durante el curso de la enfermedad. Se caracteriza por la pérdida de la visión o pérdida de visión del color en el ojo afectado, acompañada de dolor al movimiento ocular. (16)

El **signo de Lhermitte** está presente en el 20-40% de los casos. Corresponde a un signo de desmielinización de los cordones posteriores de la médula cervical. Es la sensación de electricidad que al flexionar el cuello desciende a través de la espalda hasta los miembros inferiores. Su presencia aislada en una persona joven, sin traumatismo previo, debe hacer sospechar esclerosis múltiple. (17)

Las **crisis epilépticas** de cualquier tipo, excepto las ausencias típicas son más frecuentes en pacientes con Esclerosis Múltiple en el 2 al 5% de casos, comparados con la población en general 0,5%. La **neuralgia del trigémino** es el síntoma paroxístico más frecuente, presente en 1% de pacientes a lo largo de la enfermedad. En cuanto a **movimientos anormales**, el temblor en intención de origen cerebeloso es frecuente, además pueden presentarse corea, atetosis, balismo, coreoatetosis, distonías focales y mioclonías de forma ocasional. Las **fasciculaciones** y **atrofia muscular**, son signos de afectación de segunda motoneurona, a veces pueden presentarse en paciente con esclerosis múltiple y suelen ser reversibles. (15)

2.1.7 Escala de discapacidad

Para evaluar la situación funcional de los pacientes con esclerosis múltiple valorando la discapacidad de acuerdo a ocho sistemas funcionales, se utiliza la Escala del Estado de Incapacidad Ampliada de Kurtzke o EDSS, sus siglas en inglés (Ver **Tabla 1**). Incluye sistemas funcionales, así como funciones piramidales, funciones cerebelosas, funciones de tallo cerebral, funciones sensoriales, funciones de intestino y vejiga, funciones visuales u ópticas, funciones cerebrales o mentales, otras funciones y deambulación. El puntaje va desde el 0 para examen y función normal hasta el 10 para muerte por la patología. (18)

Tabla 1. Escala del Estado de Incapacidad Ampliada de Kurtzke (EDSS)

Escala	Descripción
0	Examen neurológico normal (todos los ítems de FS son cero).
1.0	Ninguna incapacidad, pero signos mínimos sólo en un apartado de la FS.
1.5	Ninguna incapacidad, pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
2.0	Discapacidad mínima en un FS (un FS grado 2, otros 0 o 1)
2.5	Discapacidad mínima en dos FS (dos FS grado 2, otros 0 o 1)
3.0	Moderada discapacidad en un FS (un FS grado 3, otros 0 o 1), o leve discapacidad en tres o cuatro FS (tres / cuatro FS grado 2, otros 0 o 1) aunque completamente ambulatorio
3.5	Completamente ambulatorio, pero con discapacidad moderada en un FS (un grado 3) y uno o dos FS grado 2; o dos FS grado 3; o cinco FS grado 2 (otros 0 o 1)
4.0	Completamente ambulatorio sin ayuda, autosuficiente, hasta unas 12 horas al día a pesar de la discapacidad relativamente grave que consiste en un FS grado 4 (otros 0 o 1), o combinaciones de grados inferiores que exceden los límites de los pasos anteriores. Capaz de caminar sin ayuda o descansar unos 500 metros.
4.5	Completamente ambulatorio sin ayuda, levantado y durante gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, de lo contrario puede tener alguna limitación de actividad completa o requerir asistencia mínima; caracterizado por una discapacidad relativamente severa, que generalmente consiste en un FS grado 4 (otros 0 o 1) o combinaciones de grados menores que exceden los límites de los pasos anteriores. Capaz de caminar sin ayuda o descansar por unos 300 metros.
5.0	Ambulatorio sin ayuda o descanso por unos 200 metros; discapacidad lo suficientemente grave como para perjudicar las actividades diarias completas (por ejemplo, para trabajar todo el día sin disposiciones especiales). (Los equivalentes FS usuales son un grado 5 solo, otros 0 o 1, o combinaciones de grados menores que generalmente exceden las especificaciones para el paso 4.0).
5.5	Ambulatorio sin ayuda o descanso por unos 100 metros; discapacidad lo suficientemente severa como para imposibilitar actividades diarias completas. (Los equivalentes FS usuales son un grado 5 solos, otros 0 o 1, o combinaciones de grados menores que generalmente exceden los del paso 4.0).
6.0	Asistencia constante intermitente o unilateral (bastón, muleta o corsé) requerida para caminar unos 100 metros con o sin descanso. (Los equivalentes FS usuales son combinaciones con más de dos FS grado 3+).
6.5	Asistencia bilateral constante (bastones, muletas o tirantes) requerida para caminar unos 20 metros sin descansar. (Los equivalentes FS usuales son combinaciones con más de dos FS grado 3+).
7.0	Imposible caminar más de 5 metros incluso con ayuda, esencialmente restringida a una silla de ruedas; ruedas auto en silla de ruedas estándar y transferencias solo; arriba y alrededor en w / c unas 12 horas al día. (Los equivalentes FS usuales son combinaciones con más de un FS grado 4+, muy raramente, piramidal grado 5 solo).
7.5	Imposible tomar más de unos pocos pasos; restringido a silla de ruedas; puede necesitar ayuda en la transferencia; ruedas en sí, pero no pueden continuar en una silla de ruedas

	estándar un día completo; puede requerir silla de ruedas motorizada. (Los equivalentes FS usuales son combinaciones con más de un grado FS 4+).
8.0	Esencialmente restringido a la cama o la silla o en una silla de ruedas, pero puede estar fuera de la cama la mayor parte del día; conserva muchas funciones de cuidado personal; generalmente tiene uso efectivo de armas. (Los equivalentes FS usuales son combinaciones, generalmente grado 4+ en varios sistemas).
8.5	Esencialmente restringido a la cama la mayor parte del día; tiene algún uso efectivo de brazo (s); conserva algunas funciones de cuidado personal. (Los equivalentes FS usuales son combinaciones, generalmente 4+ en varios sistemas).
9.0	Paciente en cama desamparado; puede comunicarse y comer (Los equivalentes de FS usuales son combinaciones, principalmente de grado 4+).
9.5	Paciente en cama totalmente indefenso; incapaz de comunicarse efectivamente o comer / tragar. (Los equivalentes FS usuales son combinaciones, casi todos los grados 4+).
10	Muerte debida a EM

Obtenido de "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS)". por Kurtzke, J. F. (1983), Neurology, 33(11), 1444. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>

2.1.8 Diagnóstico

La integración de historia clínica, examen físico, imágenes y pruebas de laboratorio es fundamental para hacer un diagnóstico de Esclerosis Múltiple confiable. En la actualidad, los criterios de McDonald se utilizan para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple (Ver **Tabla 2**). (19)

Tabla 2. Criterios de McDonald de 2017 para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple

	Número de lesiones con evidencia clínica objetiva	Datos adicionales necesarios para diagnóstico de Esclerosis Múltiple
≥2 ataques clínicos	≥2 lesiones	Ninguno*
≥2 ataques clínicos	1 (evidencia histórica clara de un ataque anterior que involucra una lesión en una ubicación anatómica distinta)	Ninguno*
≥2 ataques clínicos	1 lesión	Diseminación en el espacio demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio diferente del SNC o por RM.
1 ataque clínico	≥2 lesiones	Diseminación en el tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por

		RM o demostración de bandas oligoclonales específicas de LCR.
1 ataque clínico	1 lesión	Diseminación en el espacio demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio diferente del SNC o por RM y diseminación en el tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por RM o demostración de bandas oligoclonales específicas de LCR.

Obtenido de "Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria", por Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., Cohen, J. A. (2018), The Lancet Neurology, 17(2), 162–173. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30470-2)

** No se requieren pruebas adicionales para demostrar la diseminación en espacio y tiempo.*

Se habla de esclerosis múltiple cuando se cumplen los Criterios de McDonald 2017 y no existe otra explicación para dicha presentación clínica. Sin embargo, cuando se trata de un síndrome clínicamente aislado pueden no cumplirse por completo todos los criterios. Durante la evaluación, en caso de surgir otro diagnóstico que explique mejor la presentación clínica, el diagnóstico de esclerosis múltiple se excluye.

En pacientes con clínica y resonancia magnética (RM) inconcluyentes para el diagnóstico de esclerosis múltiple, con una presentación diferente a un síndrome típico clínicamente aislado o con características atípicas, se sugiere la realización de RM de médula espinal y examen del líquido cefaloraquídeo, para la detección de BOC. Si los resultados de RM o LCR son negativos, se debe tener en consideración diagnósticos alternativos. El diagnóstico clínico basado en hallazgos clínicos objetivos para dos ataques es seguro. La evidencia histórica de un ataque pasado incluye eventos históricos con síntomas y características evolutivas de un ataque desmielinizante inflamatorio previo; al menos un ataque debe respaldarse de hallazgos objetivos. La presencia de BOC específicas en LCR no demuestran la diseminación en el tiempo. (19)

2.1.9 Pronóstico

Los pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple tienen una esperanza de vida corta. La tasa de supervivencia del paciente se relaciona con el grado de discapacidad que presente. Sin tratamiento, dentro de 20 años aproximadamente luego del inicio de la enfermedad más del 30% de pacientes desarrollan una significativa discapacidad física, lo cuál disminuye la tasa de supervivencia. Ensayos han demostrado el retraso en la progresión de la discapacidad con el uso de agentes modificadores de la enfermedad. Los pacientes con un fenotipo de esclerosis múltiple clínicamente leve constituyen menos de 5 a 10%, en los que a pesar de múltiples lesiones identificadas por resonancia magnética, no presentan significativa discapacidad física, pero sí suelen presentar deterioro cognitivo. Un mal pronóstico lo tienen los hombres con diagnóstico de esclerosis múltiple primaria progresiva, ya que presentan discapacidad precoz y poca respuesta al tratamiento. La variante de Marburg de EM, se presenta de forma aguda y puede llevar en pocos días al coma o muerte del paciente. La muerte se da en la mayoría de casos por complicaciones secundarias, otras causas son complicaciones primarias, no relacionadas a la enfermedad y suicidio. (20)

2.2 Patrón de la enfermedad

2.2.1 Síndrome clínicamente aislado

El síndrome clínico aislado es el estado clínico que involucra inflamación y desmielinización en el sistema nervioso central, aproximadamente el 85% de pacientes debuta con este patrón de enfermedad, siendo muy sugestivo de la patología en ausencia de otros diagnósticos. Después del desarrollo de un segundo ataque, se convierte en esclerosis clínicamente definida. Para el diagnóstico se requiere la evidencia de la diseminación de lesiones del sistema nervioso central en tiempo y espacio de manera objetiva, los hallazgos clínicos solos o en combinación con hallazgos en resonancia magnética. En el caso del síndrome clínico aislado no hay evidencia de episodios de desmielinización previos en el historial médico del paciente. (21)

2.2.2 Síndrome radiológico aislado

El síndrome radiológico aislado describe a pacientes que presentan incidentalmente lesiones desmielinizantes del sistema nervioso central por resonancia magnética sugestivas de esclerosis múltiple. Los criterios de Okuda para el diagnóstico de el síndrome radiológico aislado, que incluyen lesiones en la sustancia blanca del SNC incidentales, ausencia de historia de síntomas ni signos neurológicos compatibles con disfunción neurológica, anomalías radiológicas no responsables aparentemente de alteraciones a nivel social, ocupacional u otras áreas en general, anormalidades en RM no al efecto fisiológico directo de sustancias (recreacionales, tóxicos, fármacos) o a condiciones médicas, exclusión de sujetos con RM indicativas de leucoaraiosis o patología extensa de la sustancia blanca del SNC con compromiso del cuerpo caloso y la ausencia de una mejor explicación sobre los hallazgos, constituyen una herramienta útil para estratificar el riesgo de conversión a esclerosis múltiple. (21,22)

2.2.3 Remitente recurrente

La esclerosis múltiple remitente recidivante ocurre en el 85% de los casos de esclerosis múltiple, se caracteriza por ataques recurrentes en los que aparecen déficits neurológicos en diferentes partes del sistema nervioso y tiene recuperación total en un período de tiempo corto o dejando déficit residual mínimo. El deterioro clínico de este patrón se debe al déficit acumulativo por la recuperación incompleta de las recaídas individuales a repetición. Sin embargo, la evidencia sugiere cada vez más un deterioro neurológico de fondo en curso que es independiente de las recaídas. (16)

2.2.4 Primariamente progresiva

Representa aproximadamente el 10 % de los casos de esclerosis múltiple. (16) Un síndrome de la médula espinal con paraparesia espástica y sin un claro nivel sensorial corresponde a la presentación clínica más común. Es caracterizada por el acumulo progresivo de discapacidad desde el inicio de la enfermedad, con mesetas temporales de mejoría o recaídas agudas consistentes con la definición. El diagnóstico de este patrón se hace

solamente con la historia del paciente, ya que no hay evidencia en imágenes o en exámenes de laboratorio. (21)

2.2.5 Secundariamente progresiva

La esclerosis múltiple secundariamente progresiva corresponde al curso de comienzo de la patología que se caracteriza por remisión y recurrencia seguida de un empeoramiento progresivo con o sin recaídas, remisiones menores, y mesetas. (21) Este patrón se caracteriza por la progresión continua durante varios años, con la discapacidad en aumento, que incluye o no recaídas. Dentro de los 10 a 15 años posteriores al inicio de la enfermedad aproximadamente el 50% de los pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante se convierte en un patrón progresivo secundario. El diagnóstico se realiza retrospectivamente. No responde a los fármacos modificadores de la enfermedad actualmente disponibles. (16)

2.3 Tratamiento

El tratamiento de la esclerosis múltiple tiene tres enfoques: tratamiento modificador de la enfermedad (DMT), el cuál incide en la fisiopatología; tratamiento de recaídas y tratamiento sintomático. La efectividad del tratamiento se evidencia por el cumplimiento de los tres criterios: no brotes, no aumento de número de lesiones evidenciadas por resonancia magnética y no mayor discapacidad, logrando la remisión de la enfermedad. (23)

2.3.1 Tratamiento modificador de la enfermedad

El tratamiento modificador de la enfermedad consta de fármacos de primera línea, con efecto inmunomodulador y fármacos de segunda línea, con efecto inmunosupresor. El tratamiento de la EM debe ser individualizado para cada paciente, según el consenso adoptado por la Sociedad Española de Neurología, el tratamiento se elige en base a la actividad de la enfermedad, factores pronósticos de la enfermedad, sexo, el proyecto vital del paciente, preferencias del paciente y del perfil riesgo/beneficio. En la EM de tipo síndrome clínicamente aislado, con único brote clínico con lesiones en resonancia magnética encefálica y medular típicas de esclerosis múltiple con

bandas oligoclonales en LCR, el tratamiento de inicio es el interferón beta 1A, interferón beta 1B o acetato de glatiramer. (24)

En la EM remitente recurrente, el tratamiento de primera línea incluye los interferones beta 1B, beta 1A, acetato de glatiramer, dimetilfumurato y teriflunomida. (25)

Los fármacos de segunda línea están indicados para pacientes con EM con nula respuesta al tratamiento de primera línea o tratamiento de primera línea para casos de actividad alta, que se define por brotes muy frecuentes, múltiples lesiones en resonancia magnética, brotes motores incapacitantes, bandas oligoclonales en LCR. En caso del fallo de los fármacos de segunda línea, se recomienda emplear ciclofosfamida, mitroxantona, rituximab o trasplante autólogo de médula ósea. (23)

2.3.1.1 Fármacos de primera línea

Interferones

Es una proteína antiproliferativa, antiviral, inmunorreguladora que altera la respuesta al antígeno de superficie y mejora las actividades de las células inmunitarias. Se incluye, Interferón beta-1a (IFN β -1a) el Interferón beta-1b (IFN β -1b). Indicados para el tratamiento de formas recurrentes de EM, incluyendo los síndromes clínicamente aislados, la remitente recurrente y progresiva secundaria activa. En cuanto a efectos adversos, son comunes los abscesos, celulitis o necrosis en el lugar de la inyección, además síndrome pseudogripal y transaminitis. (25) Se contraindica el uso en caso de hipersensibilidad a interferones beta y albúmina, para formulaciones que la contienen.

IFN β -1a: La aplicación es subcutánea (SC) o intramuscular (IM). Otros nombres: Avonex, Rebif, Rebif Rebidose.

Farmacocinética: inicio de acción en 12 h, duración de 4 días, el tiempo máximo de plasma es de 7 a 9 horas con la aplicación IM y 16 horas SC, la vida media es de 8 a 10 horas IM y 69 ± 37 horas SC, la eliminación es de 33 a 55 L/h SC.

Formas de dosificación y concentraciones:

Avonex jeringa IM precargada de 30 mcg/0,5 ml, pluma autoinyector IM precargada de 30 mcg/0,5 ml, polvo para inyección 30 mcg/vial (30 mcg/0,5 ml reconstituidos); la dosis es de 30 mcg IM cada semana.

Rebif paquete de titulación de jeringas SC precargadas 6 jeringas de 8,8 mcg/0,2 ml (6 jeringas) y 6 jeringas de 22 mcg/0,5 ml, jeringa SC precargada de 22 mcg/0,5 ml y de 44 mcg/0,5 ml; Cuando la dosis objetivo es de 44 mcg, se administra la semanas 1 y 2: 8,8 mcg SC 3 veces por semana con al menos con 48 horas de diferencia, las semanas 3-4: 22 mcg SC 3 veces por semana y las semanas 5 en adelante: 44 mcg SC 3 veces por semana.

Rebif Rebidose autoinyector SC precargado de 8,8 mcg/jeringa, 22 mcg/jeringa y 44 mcg/jeringa. (26)

IFN β -1b: La aplicación es SC. Otros nombres: Betaseron, Extavia.

Farmacocinética: El comienzo de acción es en 6 a 12 horas, el tiempo máximo de plasma es de 1 a 8 horas, la vida media es de 8 minutos a 4 horas, la biodisponibilidad es del 50% y el aclaramiento es de 9 a 28 ml/min.

Forma de dosificación y concentración: polvo liofilizado para inyección 0,3 mg/vial suministrado con diluyente para reconstitución. Para EM recurrente remitente y exacerbaciones se administra 0,0625 mg SC en días alternos inicialmente. La dosis aumenta gradualmente durante 6 semanas a 0,25 mg (8 millones de U; 1 mL) SC en días alternos. (27)

Teriflunomida: Es un fármaco que inhibe la dihidroorotato deshidrogenasa, por lo que impide la expansión clonal de linfocitos activos. Está indicado para el tratamiento de las formas recurrentes de EM, incluidos los síndromes clínicamente aislados, la remitente recurrente y la secundaria progresiva activa. La dosis es de 14 mg cada día administrada vía oral. Como efecto adverso, puede desencadenar linfopenia, por lo que requiere la respectiva monitorización. (23)

Acetato de glatiramer: Es una molécula constituida por polímeros aleatorios de cuatro aminoácidos, se asemeja a la proteína básica de mielina, un componente de la vaina de mielina de los nervios. Además, la molécula induce a células supresoras de tipo T helper 2 específicas que migran al cerebro e impide que se desencadene el ataque inflamatorio a la mielina. Está indicado para el tratamiento de las formas recurrentes de EM, incluyendo los síndromes clínicamente aislados, remitente recurrente y secundaria progresiva activa. La dosis es de 20 mg cada día o de 40 mg tres veces por semana vía subcutánea. Los efectos secundarios incluyen reacción local en el sitio de inyección y con menor frecuencia, dolor torácico, disnea, palpitaciones, sofocos o ansiedad. (25)

Dimetilfumarato: Es un fumarato que se metaboliza a fumarato de monometilo, su metabolito activo. El fármaco actúa en la vía del gen Nrf2/Keap1, cuya expresión realiza una labor de barrido de radicales superóxido, por lo que conserva la estructura del axón. Está indicado para el tratamiento de las formas recurrentes de EM, incluidos los síndromes clínicamente aislados, la remitente recurrente y progresiva secundaria activa. La dosis es de 120 mg dos veces al día vía oral. Después de siete días, la dosis aumenta a 240 mg dos veces al día vía oral. Los efectos secundarios incluyen dolor abdominal, diarrea, náuseas, sofocos y menos común, linfopenia, por lo que se necesita la monitorización respectiva. (23,25)

2.3.1.2 Fármacos de segunda línea

Natalizumab

Es un anticuerpo monoclonal recombinante dirigido contra la subunidad alfa-4 de las moléculas de integrina, que bloquea la asociación de integrina con receptores vasculares y limita la adhesión y transmigración de leucocitos. Se asocia con una disminución de la capacidad migratoria de las células inmunitarias y disminución prolongada de recuento de linfocitos en LCR. Reducen de manera efectiva la tasa de recaída en pacientes con EM remitente

recurrente, está indicado como monoterapia para las formas recurrentes, incluidos los síndromes clínicamente aislados, la remitente recurrente y progresiva secundaria activa. Los efectos adversos incluyen dolor de cabeza, sofocos, eritema, náuseas, mareos, fatiga, infecciones del tracto urinario y tracto respiratorio inferior, artralgia, gastroenteritis, vaginitis, dolor en las extremidades, depresión y sarpullido. Además, está asociado con riesgo de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedad neurológica potencialmente mortal, por la reactivación de la infección por el virus John-Cunningham (JCV). Se administra como infusión IV de 300 mg por una hora, cada cuatro semanas. (25)

Fingolimod

El fármaco impide la salida de linfocitos T activos desde los ganglios linfáticos hacia el torrente sanguíneo. La dosis es de 0,5 mg al día vía oral. Los efectos secundarios incluyen bradicardia, por lo que se requiere monitorización electrocardiográfica posterior a la primera dosis, dicho efecto no suele repetirse en próximas ocasiones, además puede ocasionar linfopenia ficticia. (23)

Ocrelizumab

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humano anti-CD20, marcador de células B, por lo que produce la depleción de los linfocitos B maduros activados, sin afectación de células plasmáticas ni células precursoras. Está indicado para las formas recurrentes que incluyen remitente recurrente, síndrome clínico aislado, primaria progresiva y secundaria progresiva activa. La reacción a la infusión, infección de piel, infección del tracto respiratorio superior e inferior constituyen los efectos adversos más frecuentes. La administración consiste en dosis inicial de 300 mg infusión IV, seguida dos semanas después de una segunda infusión IV de 300 mg. Posteriormente, comenzando seis meses después de la primera dosis de 300 mg, infusión IV de 600 mg cada seis meses. (23,25)

2.3.2 Tratamiento de recaídas agudas

Se define a las recaídas, brotes, ataques de la esclerosis múltiple a los episodios de alteración neurológica focal con duración de 24 horas o más. Es decir, una recaída es cuando existe un aumento de 2 puntos en mínimo un sistema funcional de la escala EDSS o un aumento de 1 punto en al menos dos sistemas funcionales en ausencia de fiebre, con duración de más de 24 horas y siendo precedido de 30 días de estabilidad clínica. (28)

Se debe realizar resonancia magnética de cerebro y médula espinal a aquellos pacientes con sospecha de ataque, ya que por lo general se evidencian nuevas lesiones. La aparición de nuevas lesiones en resonancia magnética es signo de actividad de la enfermedad. El nuevo hallazgo en resonancia magnética ayuda a diferenciar un ataque de una pseudo recaída, en la que solo hay empeoramiento de síntomas existentes temporalmente, desencadenado por algún estímulo. (23)

En casos de sospecha clínica de ataque alta o recaída es leve, por ejemplo solo hay sintomatología sensorial, no amerita la realización de resonancia magnética. Para pacientes con ataque agudo, cuya sintomatología incluye la incapacidad funcional y deterioro neurológico, así como pérdida de visión, diplopía, sintomatología cerebelosa, los glucocorticoides son fármacos de elección. Los glucocorticoides acortan la duración de los síntomas del ataque, pero no tiene ningún beneficio para mejorar a largo plazo la progresión de la discapacidad ni la aparición de un nuevo brote. Los ataques sensoriales leves no requieren tratamiento. (21)

La metilprednisolona se administra 250 mg vía oral o 1.000 mg vía intravenosa, cada día por 3 a 5 días, dependiendo del brote, ya sea sensitivo o motor. El fármaco ha demostrado acelerar la recuperación, pero no hay evidencia de que ralentice la progresión de la patología. En caso de que los esteroides son ineficaces o estén contraindicados se opta por plasmaféresis o inmunoglobulinas a 400 mg/kg/día por 5 días. (16,23)

2.3.3 Tratamiento sintomático

Los síntomas se clasifican como síntomas primarios, los que se producen por lesiones del SNC y síntomas secundarios, que surgen como efectos secundarios de la terapia modificadora de la enfermedad, distrofia muscular por disminución o falta de actividad física y aislamiento social. El conocimiento de la causa es importante para la aplicación de un adecuado tratamiento. La fatiga es el síntoma más frecuente, lo experimenta al menos 90% de pacientes a lo largo de la enfermedad. La fatiga asociada a somnolencia mejora con alfametilfenidato 20 mg al día o modafinilo 100 a 200 mg al día, debido a que aumentan el estado de alerta. La fatiga y actividad de linfocitos T supresores disminuyen con Terbutalina 1,25 a 2,5 mg al día o L-carnitina un gramo al día. La fatiga sensible al calor, mejora con ejercicio por la mañana, evitarlo por la tarde, beber con frecuencia agua fría, duchas a repetición y ácido acetilsalicílico, ya que disminuye la temperatura corporal. Para fatiga asociada a depresión, sertralina 50 mg cada día. La hiporexia mejora con la administración de acetato de megestrol. La labilidad emocional puede mejorar con amitriptilina y sertralina. La abulia mejora con agonistas dopaminérgicos, pramipexol o ropirinol. La pérdida sensitiva es reversible con la administración de 4-aminopiridina. La vejiga espástica, que produce la sensación de micción urgente con poca cantidad de orina, puede aliviarse con tolterodina antes de acostarse, oxibutinina tres veces al día. En caso de que no exista mejoría, se puede optar por la inyección de toxina botulínica en la pared vesical. En casos de retención urinaria, se administra baclofén, si persiste, se recomienda autocateterización. Para el estreñimiento es favorable la adecuada hidratación de 8 a 10 tazas al día, ejercicio físico, la fibra dietética de 15 gr, reblandecedores de heces, como docusato. La incontinencia del esfínter anal mejora con la administración de oxibutinina. Para el control de las mioclonías es efectivo el clonazepam y primidona. Para el síndrome de piernas inquietas, se recomienda el uso de ropinirol, rotigotina, gabapentina o pregabalina. En pacientes con insomnio la administración de amitriptilina 25 mg antes de dormir es efectiva, pero puede producir alteración cognitiva. (23)

La espasticidad, se puede controlar por medios no farmacológicos, con ejercicios de estiramiento, reducción de estrés y dolor. El tratamiento

farmacológico incluye baclofeno, que alivia los espasmos de los flexores y el dolor concomitante, clonus y la rigidez muscular. La dosis es de 10 a 140 mg/día. El dolor primario, está relacionado con el proceso de desmielinización, los antidepresivos tricíclicos son los fármacos de primera línea. El dolor secundario es de naturaleza musculoesquelética, los agentes farmacológicos incluyen medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Respecto a la disfunción sexual, en la mujer, para la disminución de la libido se aplican parches de testosterona de 300 mcg/día. En hombres, la disminución de la libido mejora con parches de testosterona gel al 1%, disfunción eréctil puede mejorar con inhibidores orales de la fosfodiesterasa tipo 5, como sildenafil, tadalafil, vardenafil o inyecciones de alprostadil en los cuerpos cavernosos. Pacientes con neuritis óptica tratados con metilprednisolona intravenosa muestran mejoría rápida y disminución de la incidencia del desarrollo de esclerosis múltiple durante un período de 2 años. Para la deambulación deteriorada, la dalfampridina oral de liberación sostenida mejora la capacidad para caminar. Es el único medicamento aprobado por la FDA para esta indicación. (20)

La discapacidad, el deterioro físico y cognitivo, la esperanza de vida, en promedio, de 8 a 12 años más corta que la de la población general asociado con la EM, son factores importantes de los costos sociales y de atención médica. Por lo que es una patología que requiere una intervención temprana y la optimización del tratamiento. La elección de tratamiento óptimo precoz es importante porque existe un período de tiempo limitado para intervenir de manera efectiva en pacientes con EM temprana y que logre resultados favorables a largo plazo. La intervención eficaz durante la ventana de oportunidad requiere la identificación de la respuesta subóptima o al fracaso del tratamiento. La introducción de tratamientos altamente efectivos, como fingolimod, natalizumab y alemtuzumab, ha ampliado considerablemente las opciones de tratamiento. (29)

Según la evidencia disponible actualmente, las estrategias potenciales para el manejo, según el nivel de actividad de la enfermedad, en pacientes con poca evidencia de actividad de enfermedad al inicio, se inicia con terapia de primera

línea como IFN-b, acetato de glatiramer o teriflunomida, el control se realiza a los 6-12 meses. Si hay recaídas frecuentes, aumento de discapacidad o empeoramiento de la carga de lesiones de resonancia magnética, se administra fingolimod, natalizumab o alemtuzumab. Para pacientes con enfermedad muy activa al inicio o enfermedad grave de evolución rápida o con una lesión en resonancia magnética ponderada en T1 o un aumento significativo en la carga de la lesión en la resonancia magnética ponderada en T2, como primera línea se administra fingolimod, natalizumab o alemtuzumab. El paciente debe ser monitorizado para asegurar que se logre el objetivo, la ausencia de evidencia de actividad de la enfermedad-3 o NEDA-3, caso contrario se procede al cambio del tratamiento inicialmente establecido. (29)

2.4 Ausencia de evidencia de la actividad de la enfermedad: NEDA-3

2.4.1 Origen

A medida que el tiempo pasa y la ciencia avanza, se ha descubierto la eficiencia que tienen las terapias modificadoras de la enfermedad en los distintos estadios de la EM, permitiendo de esta manera, extender las opciones terapéuticas así como el manejo clínico de la misma. Se trata de una terapia con enfoque integral que redefine el objetivo principal del tratamiento y busca un efecto exitoso sobre el paciente y la actividad inflamatoria que existe en su cerebro. (5)

El NEDA-3 es la ausencia de evidencia de actividad de la enfermedad-3, que se define como la ausencia de recaídas, ausencia de la progresión de la discapacidad y ausencia de actividad en resonancia magnética. Es considerada una estrategia de tratamiento que se dirige a los DMT para las recaídas. (29) Por otro lado, la evidencia de actividad de la enfermedad se la conoce como EDA.

Esta estrategia surge de una conferencia realizada en la Clínica Cleveland en septiembre del 2012 por Rob Bermel y Richard Rudick. En este encuentro, Ted Phillips habla por primera vez sobre el estado NED (sin evidencia de la enfermedad) y el MRD (enfermedad residual mínima) en el ámbito oncológico.

En esta, se explica la decisión sobre reemplazar el término “cura” por NED ya que existen muchos pacientes que regresan a consulta por recurrencia de la enfermedad a pesar de haber sido curados. NED es una estrategia basada en el aquí y ahora, dejando a un lado los falsos pronósticos. Mientras que por otro lado, MRD se emplea cuando se quiere describir una patología únicamente detectable a través de tecnología molecular ya que por técnicas convencionales no es perceptible. No fue hasta abril del 2013 que se presentó la idea de reemplazar definitivamente el término DAF (libre de actividad de enfermedad) por NEDA. Esta idea se justifica ya que realmente es una tarea sumamente complicada definir una cura en la esclerosis múltiple. Como consecuencia, se prefiere optar por el término ausencia de evidencia de actividad de la enfermedad teniendo claro que existe un riesgo elevado de recaer y presentar enfermedad recurrente. No obstante, este término se irá transformando conforme los nuevos avances tecnológicos y la práctica clínica. (30)

Finalmente, el término NEDA se adoptó en diciembre del 2013 en Las Vegas en la conferencia “No hay evidencia de actividad de la enfermedad como tratamiento”. El propósito de este es definir un objetivo de tratamiento para los pacientes con EM tratados con DMT. De esta manera, esta herramienta fue adoptada por otras especialidades tales como reumatología y oncología.

2.4.2 Utilidad

En la práctica habitual, en muchos países, como terapia de primera línea, se utiliza interferón (IFN- β), acetato de glatirámico, teriflunomida o dimetilfumarato, monitorizando la eficacia del tratamiento, con el cumplimiento de los criterios de NEDA-3, que tras el fracaso de estos agentes, se prosigue a la terapia de segunda línea, de mayor eficacia, como fingolimod, natalizumab o alemtuzumab. Siendo una estrategia útil para el cambio de tratamiento en el momento oportuno. La intervención precoz tras el diagnóstico y la optimización temprana del tratamiento en caso de una respuesta tórpida a la terapia inicial son fundamentales para lograr un resultado favorable y reducir el impacto negativo de la patología en los pacientes, familiares y sociedad. (29)

En la práctica clínica, se debe conocer con qué frecuencia se llevarán a cabo los estudios de imágenes, debido a que, es frecuente que los DMT demoren en tener efectos positivos. Por ello, se recomienda que después del inicio de la acción de los DMT se realice una nueva imagen de resonancia magnética que sirva de referencia para los especialistas. Es decir, será tomada según la farmacodinamia del medicamento escogido y dejando claro que cualquier signo de actividad percibido antes de que el DMT sea efectivo, no se contará como actividad que no responde al tratamiento. (31)

Otros estudios sugieren que el enfoque en NEDA como objetivo de la terapia implica que el monitoreo regular y sistemático debe ser realizado mediante RM, comenzando 3 a 6 meses después del inicio del tratamiento, 6 a 12 meses después de la exploración de referencia y por último, anualmente. Se ha demostrado que alcanzar en los primeros 2 años de tratamiento el estado NEDA-3 tiene un valor predictivo positivo del 80% al 90% para la ausencia a largo plazo de acumulación de discapacidad. (5) Se debe tener en cuenta que la brecha de tratamiento tiene una duración de menos de 3 meses con el objetivo de minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad. (32)

Los pacientes tratados según el objetivo de NEDA logran una mejor evolución de la enfermedad que aquellos que no utilizan esta herramienta. Por ello, se recomienda utilizar el NEDA-3 siempre y cuando se establezcan objetivos y exista control activo de los resultados. (31)

2.4.3 Criterios de estabilidad del tratamiento

Se habla de ausencia de recaída cuando no existe cambio en la sintomatología neurológica atribuible a la EM ni aumento de la puntuación en la escala EDSS. Mientras que la ausencia de la progresión de la discapacidad se evidencia únicamente a través de la EDSS. Por último, la ausencia de actividad en resonancia magnética se basa en la falta de nuevas lesiones con gadolinio o de extensión de lesiones previas. El cambio en el manejo

terapéutico se lleva a cabo cuando se alcanza el límite predefinido en uno de los componentes del NEDA-3. (5)

Se plantea utilizar la estrategia NEDA a los 15 años como punto de partida para definir una cura. Según estudios, el tiempo aceptado para establecer una cura es de 15 años ya que el tiempo de aparición de EM progresiva secundaria es de aproximadamente 10.4 años que se encuentra dentro de la ventana de tiempo. (30)

CAPÍTULO 3

METODOLOGÍA

3.1 Materiales y métodos

Se realiza un estudio de cohorte observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico, que involucra a los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple (CIE 10 G35.0) que consultaron el servicio de neurología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC) durante el periodo 2018 al 2020 y se compara quiénes de dicho grupo presentarán el siguiente desenlace de interés: obtener NEDA - 3 y mantenerlo durante los 24 meses de seguimiento.

La información fue recopilada en el pasado y obtenida mediante la revisión de historias clínicas, reportes de laboratorio, imágenes especializadas y pruebas complementarias registradas en el sistema AS-400 del HTMC. Las variables fueron medidas en cuatro ocasiones a partir del inicio de su tratamiento: 6 meses, 12 meses, 18 meses y 24 meses.

No existe entidad alguna que haya participado en el financiamiento de este estudio, ya que es de carácter voluntario y sin fines de lucro. Presenta la aprobación del departamento de docencia e investigación del HTMC.

3.2 Población de estudio

Para evaluar la actividad de la enfermedad en pacientes con EM tratados con IFN- β 1a, se seleccionaron pacientes de sexo masculino y femenino, con diagnóstico de esclerosis múltiple, hospitalizados y atendidos por consulta externa que recibieron terapia modificadora de la enfermedad con IFN- β 1a en el HTMC y mantuvieron controles durante los dos primeros años de tratamiento.

3.2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes de sexo masculino y femenino.
- Pacientes que consultaron el servicio de neurología en el HTMC en el periodo 2018 – 2020.

- Pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple (CIE 10 G35.0).
- Pacientes que para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple cumplan con todos los criterios de McDonald.
- Pacientes tratados con IFN- β 1a.
- Pacientes que cuenten en sus historias clínicas con resultados de EDSS y lesiones consistentes de EM en RMN durante los dos años de seguimiento

3.2.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con antecedentes patológicos personales de Paraparesia espástica hereditaria, Borrelia, deficiencia de vitamina B12, Tumor cerebral primario, Enfermedad cerebrovascular, Neuropatía periférica, Miastenia gravis.
- Pacientes tratados anteriormente con terapia modificadora de la enfermedad distinta a IFN- β 1a, terapia inmunosupresora, terapia basada en citocinas, terapia con inmunoglobulina IV o plasmaféresis 3 meses previo al tratamiento con IFN- β 1a.

3.2.3 Universo

La base de datos de este estudio la conforman 201 pacientes con diagnóstico de EM que consultaron el servicio de neurología durante el periodo 2018 al 2020 y de los cuales se descartan 92 pacientes por ser tratados con otras terapias modificadoras de la enfermedad y no lograr los dos años de seguimiento con IFN- β 1a. Como consecuencia, queda una población de 109 pacientes que cumplen todos los criterios de inclusión.

No habrá cálculo muestral, porque la población de EM es reducida en la costa ecuatoriana. Por lo tanto, la población es igual a la muestra.

3.3 Análisis estadístico

La base de datos fue entregada por el servicio de estadística del HTMC y luego tabulada en una hoja de cálculo de Microsoft Excel según todas las variables del estudio. Una vez finalizada la tabulación, fue exportada a la aplicación IBM SPSS versión 25 para llevar a cabo el análisis estadístico.

En este estudio, se realizaron pruebas de estadística descriptiva y de estadística inferencial. En primer lugar, se realizaron tablas cruzadas entre las variables seleccionadas al inicio del estudio (sexo, raza, educación, estado laboral, estado civil, tipo de EM, comorbilidades, ausencia de recaídas, alteraciones imagenológicas) con el desenlace de interés. Una vez realizadas, se calcularon frecuencias y porcentajes de todas las variables categóricas para luego obtener el valor p mediante la prueba de chi-cuadrado de Pearson y el Test exacto de Fisher según corresponda. Por otro lado, para las variables cuantitativas continuas se efectuó el siguiente proceso. Se inició evaluando la distribución de las variables a través de la visualización de los histogramas con curvas de normalidad, así como de los gráficos Q-Q y las pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov. (Ver **Anexo 1**). Posteriormente, las variables normalmente distribuidas (edad al diagnóstico y edad al inicio del tratamiento) fueron expresadas con promedio y desviación estándar (DE) mientras que las variables con distribución anormal (EDSS inicial, a los 6-12-18-24 meses) utilizan la mediana y el rango intercuartil (RIC). Después, para el cálculo del valor p se utilizan pruebas estadísticas distintas según su distribución. Para aquellas con distribución normal se utilizan pruebas paramétricas, en este caso, T de Student. En cambio, para las de distribución anormal se utilizan pruebas no paramétricas, como la U de Mann-Whitney. En todas las pruebas, se considera estadísticamente significativo un valor $p < 0.05$.

Para la evaluación de la asociación entre características de base y el desenlace se utilizó la regresión logística. Por lo tanto, se seleccionaron las variables dependientes (edad al diagnóstico, sexo, raza, educación, tipo de EM, comorbilidades y EDSS inicial) que podrían presentar un valor pronóstico significativo con el desarrollo de obtener NEDA - 3 y mantenerlo durante los dos años de seguimiento. En el análisis univariado se calculó el Odds ratio (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

3.4 Operacionalización de variables

Tabla 3. Variable de estudio

Variable	Definición	Dimensión	Indicador
NEDA - 3	Parámetro que evalúa la no evidencia de actividad de la enfermedad	Cualitativa nominal	Si No

Tabla 4. Variables asociadas al desenlace

Variable	Definición	Dimensión	Indicador
Raza	Definido por el origen cultural y social que tiene el paciente.	Cualitativa nominal	Blanca Negra Asiática Mestiza
Sexo	Definida por el sexo que se evidencia en la historia clínica	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Educación	Definida por el nivel académico actual.	Cualitativa ordinal	Educación Básica Educación Secundaria Educación Superior
Estado laboral	Definido por el origen de los ingresos monetarios que tiene el paciente.	Cualitativa nominal	Ninguna Empleado Pensión
Estado civil	Definido por el estado civil que se evidencia en la historia clínica.	Cualitativa nominal	Soltero Unión libre Casado Divorciado Viudo
Edad al diagnóstico	Edad que tuvo el paciente cuando le realizaron el diagnóstico de Esclerosis Múltiple.	Cuantitativa discreta	Años
Edad al inicio del tratamiento	Edad que tuvo el paciente cuando empezó el tratamiento	Cuantitativa discreta	Años

Tipo de Esclerosis Múltiple	Definida por el registro en la historia clínica del paciente.	Cualitativa nominal	Síndrome clínicamente aislado EM Remitente Recurrente EM Secundariamente Progresiva Síndrome Radiológico Aislado
Expanded Disability Status Scale de Kurtzke (EDSS)	Definido por la valoración física y neurológica del paciente con EM según la escala de discapacidad creada por Kurtzke.	Cuantitativa	0 - 10
Recaídas clínicas	Definida por el número de recaídas al año que presenta el paciente	Cuantitativa discreta	0-10
Alteraciones imagenológicas	Definida por las alteraciones radiológicas en resonancia magnética (IRM) que indiquen actividad de la enfermedad	Cualitativa nominal	Nuevas lesiones Agrandamiento de lesiones previas Lesiones con captación de contraste

3.5 Representación estadística de los resultados

Tabla 5. Datos sociodemográficos de la muestra en estudio

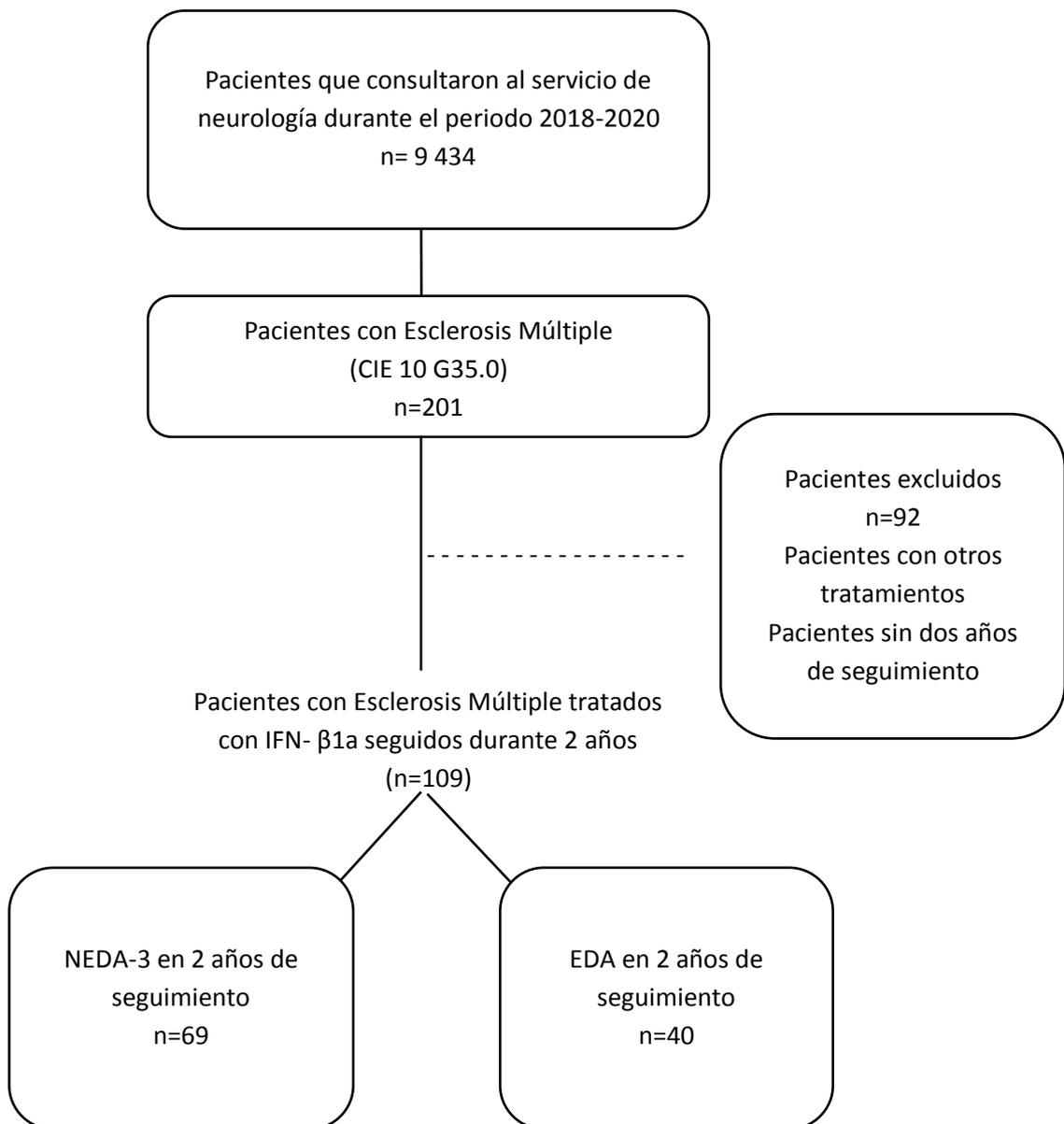
	Total N= 109 (100%)	NEDA- 3 n= 69 (63.3%)	EDA n= 40 (36.7%)	Valor p
Edad al diagnóstico x(DE)	35.8 (+/- 12.5)	35.6 (+/- 12.5)	36.1 (+/- 12.6)	.836
Edad al inicio del tratamiento x(DE)	36.4 (+/- 12.9)	36.2 (+/- 13.3)	36.7 (+/- 12.5)	.855
Sexo n(%)				
Masculino	43 (39.4)	28 (40.6)	15 (37.5)	.751
Femenino	66 (60.6)	41 (59.4)	25 (62.5)	
Raza n(%)				
Blanca	3 (2.8)	2 (2.9)	1 (2.5)	1.00
Mestiza	106 (97.2)	67 (97.1)	39 (97.5)	
Educación n(%)				
Secundaria	62 (56.9)	42 (60.9)	20 (50.0)	.269
Superior	47 (43.1)	27 (39.1)	20 (50.0)	
Estado laboral n(%)				
Ninguna	19 (17.4)	15 (21.7)	4 (10.0)	.177
Empleado	81 (74.3)	50 (72.5)	31 (77.5)	
Pensión	9 (8.3)	4 (5.8)	5 (12.5)	
Estado civil n(%)				
Soltero	43 (39.8)	29 (42.0)	14 (35.9)	.219
Unión libre	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (7.7)	
Casado	57 (52.8)	37 (53.6)	20 (51.3)	
Divorciado	3 (2.8)	2 (2.9)	1 (2.6)	
Viudo	2 (1.9)	1 (1.4)	1 (2.6)	
Tipo de EM n(%)				
SCA	3 (2.8)	3 (4.3)	0 (0.0)	.125
EMRR	93(85.3)	61 (88.4)	32 (80.0)	
EMPP	9 (8.3)	3 (4.3)	6 (15.0)	
EMSP	4 (3.7)	2 (2.9)	2 (5.0)	
Comorbilidades n(%)				
Neuropsiquiátricas	53 (48.6)	35 (50.7)	18 (45.0)	.564
Oftalmológicas	10 (9.2)	5 (7.2)	5 (12.5)	.360
Gastrointestinales	6 (5.5)	4 (5.8)	2 (5.0)	.860

NEDA: No evidence of Disease Activity; EDA: evidence of Disease Activity; EM: Esclerosis Múltiple; x: promedio; DE: desviación estándar; SCA: Síndrome Clínicamente Aislado; EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente; EMPP: Esclerosis Múltiple Primariamente Progresiva; EMSP: Esclerosis Múltiple Secundariamente Progresiva.

FUENTE: Minchalo Ochoa, Geovanna del Cisne y Pérez Nuques, María José, Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

La **Tabla 5** describe los datos sociodemográficos de la población analizada en este estudio. De acuerdo a los criterios de inclusión, se obtuvo un total de 109 pacientes. (Ver **Figura 1**).

Figura 1. Diagrama de flujo



NEDA: No evidence of Disease Activity; EDA: evidence of Disease Activity; IFN-β 1a: interferón beta; CIE 10: Clasificación Internacional de Enfermedades 10ma edición.

FUENTE: Minchalo Ochoa, Geovanna del Cisne y Pérez Nuques, María José. Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Respecto a las variables continuas con distribución normal comprobadas a través de las pruebas específicas, se demostró que la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 35.8 años con una desviación estándar de +/- 12.5 y asimismo, la edad promedio al inicio del tratamiento fue 36.4 años con una desviación estándar de +/- 12.9. En cuanto al sexo, 66 (60.6%) fueron de sexo femenino y 43 (39.4%) de sexo masculino. La raza mestiza fue la más frecuente, representada por 106 pacientes (97.2%). Adicionalmente, al momento de iniciar el tratamiento con IFN- β 1a, 62 pacientes (56.9%) contaban con estudios hasta secundaria mientras que los otros 47 (43.1%) presentaban un grado de instrucción superior. Referente al estado civil, 57 pacientes (52.8%) estaban casados mientras que 43 (39.8%) eran solteros y el resto estaban en unión libre (2.8%), divorciados (2.8%) o viudos (1.9%). Según los datos analizados, el tipo de EM más común en la población de estudio fue el EMRR representado por 93 pacientes (85.3%), seguido de EMPP con 9 pacientes (8.3%), EMSP y SCA con 4(3.7%) y 3(2.8%) pacientes respectivamente. Por último, la prevalencia de las comorbilidades neuropsiquiátricas, oftalmológicas y gastrointestinales fue 48.6%, 9.2% y 5.5% respectivamente.

Del total, 69 pacientes (63.3%) alcanzaron NEDA-3 durante dos años, mientras que 40 pacientes (36.7%) no lograron alcanzarlo. Una vez analizados los datos por estado NEDA-3, se encontró que la edad predominante al inicio del tratamiento con IFN- β 1a fue de 36.2 años (+/-13.3) para el grupo NEDA -3 y 36.7 años (+/-12.5) para el EDA ($p=0.855$). El sexo femenino fue el más frecuente en ambos, NEDA -3 y EDA, con 59.4% y 62.5% respectivamente ($p=0.751$). Asimismo, la raza mestiza preponderó con un 97.1% en el grupo NEDA-3 y con un 97.5% en el grupo EDA ($p=1.000$). En cuanto al patrón de la enfermedad, el EMRR fue el tipo predominante con 61 pacientes (88.4%) en el grupo NEDA -3 y 32 pacientes (80.0%) en el grupo EDA ($p=0.125$). Además, las comorbilidades neuropsiquiátricas destacaron sobre las otras con 50.7% en el grupo NEDA-3 y 45.0% en el grupo EDA ($p=0.564$)

Tabla 6. Parámetros del NEDA -3

	Total N= 109 (100%)	NEDA- 3 n= 69 (63.3%)	EDA n= 40 (36.7%)	Valor p
EDSS Me (RIC)				
Inicial	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0.13-2)	.135
6 meses	1 (0-2)	1 (0-2)	1.3 (0.13-2)	.127
12 meses	1 (0.3-2)	1 (0-2)	1.8 (1-2.4)	.029*
18 meses	1 (0.5-2)	1 (0-2)	2 (1-2.4)	.007*
24 meses	1 (0.5-2)	1 (0-2)	2 (1-3)	< .001**
Ausencia de recaídas n(%)				
6 meses	101 (92.7)	68 (98.6)	33 (82.5)	.002*
12 meses	104 (95.4)	69 (100.0)	35 (87.5)	.003*
18 meses	99 (90.8)	68 (98.6)	31 (77.5)	< .001**
24 meses	82 (75.2)	64 (92.8)	18 (45.0)	< .001**
Alteraciones imagenológicas 6 meses n(%)				
Lesiones nuevas	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.5)	.509
No lesiones nuevas	105 (96.3)	67 (97.1)	38 (95.0)	
Agrandamiento de lesiones previas	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Lesiones con captación de contraste	3 (2.8)	2 (2.9)	1 (2.5)	
Alteraciones imagenológicas 12 meses n(%)				
Lesiones nuevas	2 (1.8)	1 (1.4)	1 (2.5)	.366
No lesiones nuevas	103 (94.5)	67 (97.1)	36 (90.0)	
Agrandamiento de lesiones previas	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.5)	
Lesiones con captación de contraste	3(2.8)	1(1.4)	2(5.0)	
Alteraciones imagenológicas 18 meses n(%)				
Lesiones nuevas	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (7.5)	.047*
No lesiones nuevas	106 (97.2)	69 (100.0)	37 (92.5)	
Agrandamiento de lesiones previas	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Lesiones con captación de contraste	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Alteraciones imagenológicas 24 meses n(%)				
Lesiones nuevas	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (7.5)	.012*
No lesiones nuevas	103 (94.5)	69 (100.0)	34 (85.0)	
Agrandamiento de lesiones previas	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.5)	
Lesiones con captación de contraste	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (5.0)	

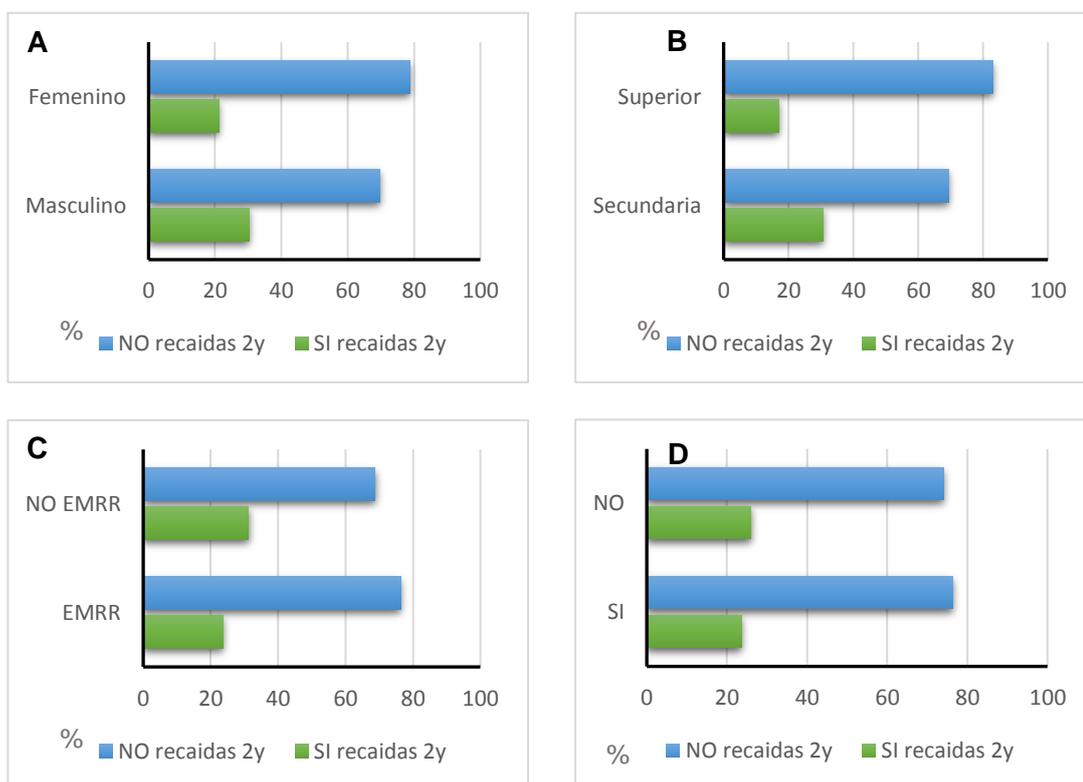
*NEDA: No evidence of Disease Activity; EDA: evidence of Disease Activity; EDSS: Expanded Disability Status Scale; Me: mediana; RIC: rango intercuartil; * estadísticamente significativo < 0.05; ** muy estadísticamente significativo : < 0.001.*

FUENTE: Minchalo Ochoa, Geovanna del Cisne y Pérez Nuques, María José. Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

En la **Tabla 6** se describen los parámetros que evalúa el NEDA-3 y se detalla su evolución durante el tiempo de seguimiento: 6, 12, 18 y 24 meses. De acuerdo a la escala de Estado de Incapacidad Ampliada de Kurtzke, el EDSS inicial y a los 6 meses tuvo una mediana de 1(RIC=0-2), a los 12 meses fue de 1(RIC=0.3-2) y a los 18 meses y 24 meses fue de 1(RIC=0.5-2). Los pacientes que obtuvieron el desenlace de interés mantuvieron la misma mediana de 1(RIC=0-2) a lo largo del estudio. Se encontraron resultados estadísticamente significativos de EDSS a los 12 meses ($p=0.029$), 18 meses ($p=0.007$) y 24 meses ($p<0.001$). En cuanto a la ausencia de recaídas, 101 pacientes (92.7%) a los 6 meses, 104 pacientes (95.4%) a los 12 meses, 99 pacientes (90.8%) a los 18 meses y 82 pacientes (75.2%) a los 24 meses no presentaron ninguna recaída. Por lo tanto, dentro del grupo NEDA-3 predominó la ausencia de recaídas durante todos los meses de estudio, siendo una variable estadísticamente significativa con valores $p=0.002$ a los 6 meses, $p=0.003$ a los 12 meses y $p<0.001$ a los 18 y 24 meses.

Respecto a las alteraciones imagenológicas a lo largo del tiempo, se encontró a los 6 meses que 105 pacientes (96.3%) no presentaron nuevas lesiones, y entre ellos, 67 pacientes (97.1%) pertenecían al grupo NEDA-3 y 38 pacientes (95.0%) al grupo EDA; con un valor $p=0.509$. De igual forma, a los 12 meses, se evidenció que 103 pacientes (94.5%) tampoco presentaron lesiones nuevas y de estos, 67 pacientes (97.1%) conformaban el grupo NEDA-3 y 36 pacientes (90.0%) el grupo EDA; con un valor $p=0.366$. A los 18 meses, 106 pacientes (97.2%) no presentaron nuevas lesiones, de los cuales 69 pacientes (100.0%) fueron parte del grupo NEDA-3 y 37 pacientes (92.5%) del EDA ($p=0.047$). A los 24 meses, 103 pacientes (94.5%) no presentaron nuevas lesiones, de los que 69 pacientes (100.0%) correspondían al grupo NEDA-3 y 34 pacientes (85.0%) al grupo EDA ($p=0.012$).

Figura 2. Presencia de recaídas durante los dos años de seguimiento de acuerdo al sexo, educación, patrón remitente-recurrente y comorbilidades neuropsiquiátricas.

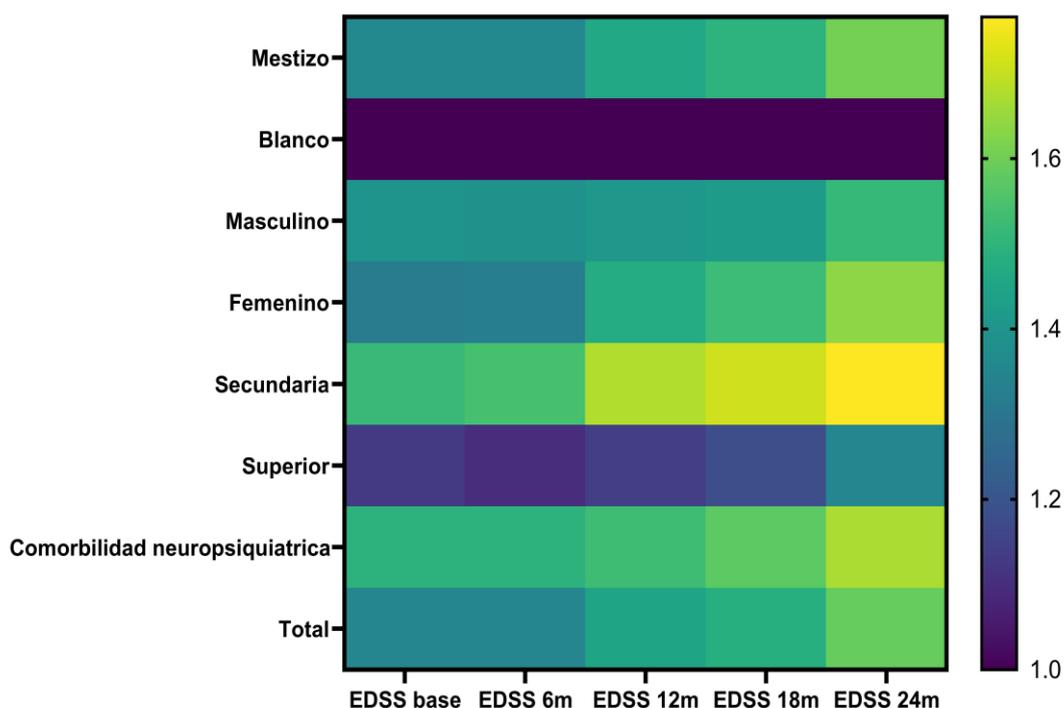


EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente; 2y: dos años

FUENTE: Minchalo Ochoa, Geovanna del Cisne y Pérez Nuques, María José. Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

La **Figura 2** compara la presencia o no de recaídas en función del sexo, la educación, el tipo de esclerosis múltiple y las comorbilidades neuropsiquiátricas. La **Figura 2A** muestra que predomina la ausencia de recaídas con respecto al sexo, alcanzando un 78.8% en mujeres y un 69.8% en pacientes hombres. En la **Figura 2B** se observa que indistintamente del grado de instrucción, los pacientes casi no recayeron durante el seguimiento. La ausencia de recaídas se representó con un 69.4% en pacientes que cursaron la secundaria y un 82.9% en aquellos con grado de instrucción superior. En base al patrón de la enfermedad, la **Figura 2C** demuestra que, durante los dos años de control, únicamente un 23.7% de pacientes con EMRR recayó, así como un 31.3% de pacientes del resto de tipos de EM. Finalmente, la **Figura 2D** refleja un porcentaje de ausencia de recaídas casi similar para aquellos que presentaron o no comorbilidades neuropsiquiátricas, con un 76.4% y 74.1% respectivamente.

Figura 3. Progresión de la discapacidad en los subgrupos de interés



EDSS: Expanded Disability Status Scale; m: meses

FUENTE: Minchalo Ochoa, Geovanna del Cisne y Pérez Nuques, María José. Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

La **Figura 3** muestra la progresión de la discapacidad en el tiempo en los subgrupos de interés: raza, sexo, educación y comorbilidades neuropsiquiátricas. Con respecto a la raza mestiza, se evidencia el incremento paulatino de la discapacidad mientras que en la raza blanca no se observa ninguna variación debido a la población limitada (3 pacientes) con esta característica. Adicionalmente, se identifica que el sexo femenino empieza el estudio con un valor de EDSS bajo pero que aumenta rápidamente durante los 24 meses de control, mientras que en el sexo masculino la progresión es más lenta. Según el grado de instrucción, se encuentran hallazgos importantes en los pacientes con educación secundaria. Se observa una progresión severa de la discapacidad que alcanza los valores más altos de la escala mientras que los de educación superior presenta menor discapacidad y poca progresión. Finalmente, aquellos pacientes con comorbilidad neuropsiquiátrica presentan un valor de EDSS elevado y progresivo a través del tiempo de estudio.

Tabla 7. Evolución de pacientes con EDA durante el tiempo de seguimiento

	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
EDA (n)	28	26	23	11

EDA: evidence of Disease Activity

FUENTE: Minchalo Ochoa, Geovanna del Cisne y Pérez Nuques, María José. Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

La **Tabla 7** muestra la evolución de los pacientes que perdieron NEDA-3 durante los meses de seguimiento. A los 6 meses, 97 pacientes obtuvieron NEDA-3, de los cuales 28 pacientes lo perdieron; mientras que, a los 12 meses, 95 pacientes lograron NEDA-3 y lo perdieron 26 pacientes. A los 18 meses, 92 pacientes alcanzaron NEDA-3 y de ellos, 23 pacientes lo perdieron. Por último, a los 24 meses, 80 pacientes obtuvieron NEDA-3 siendo 11 pacientes los que lo perdieron. Se obtuvo un total de 69 pacientes que logró y mantuvo el NEDA-3 durante todos los meses de seguimiento. (Ver **Figura 4**).

Tabla 8. Asociación entre características de base y desenlace

	Odds Ratio	Intervalo de confianza (95%)	Valor p
Edad al diagnóstico	1.003	.970 – 1.038	.842
Sexo (femenino)	1.237	.530 – 2.889	.623
Raza (mestiza)	2.208	.156 – 31.242	.558
Educación (secundaria)	1.751	.762 – 4.028	.187
Tipo de EM (EMRR)	1.947	.594 – 6.377	.271
Comorbilidades neuropsiquiátricas	.710	.315 – 1.598	.408
EDSS al inicio	.794	.581 – 1.084	.146

EM: Esclerosis Múltiple; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente.

* El valor p para todos los meses de seguimiento fue < 0.001, siendo estadísticamente significativo.

FUENTE: Minchalo Ochoa, Geovanna del Cisne y Pérez Nuques, María José. Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Se realizó un análisis multivariado donde se calculó el OR para ciertas variables de interés (Ver **Tabla 8**). La edad al diagnóstico fue comparada con el estado NEDA-3 y dio una OR de 1.003 (95% IC: 0.970-1.038). Mientras que el sexo femenino, la raza mestiza, la educación secundaria, el patrón remitente-recurrente, las comorbilidades neuropsiquiátricas y el EDDS al inicio obtuvieron OR de 1.237 (95% IC: 0.530-2.889), 2.208 (95% IC: 0.156-31.242), 1.751 (95% IC: 0.762-4.028), 1.947 (95% IC: 0.594-6.377), 0.710 (95% IC: 0.315-1.598) y 0.794 (95% IC: 0.581-1.084) respectivamente. En base a los resultados obtenidos, se demuestra que no existe asociación significativa entre las características de base y el desarrollo de un estado NEDA-3 mantenido en el tiempo de seguimiento.

3.6 Discusión de los resultados

Este estudio evaluó la actividad de la enfermedad en pacientes con EM tratados con IFN- β 1a durante un periodo de dos años a partir del inicio del tratamiento. Se encontró que el 63.3% de la población alcanzó y mantuvo NEDA-3 durante el tiempo de seguimiento.

El NEDA-3 es una estrategia que reformula el objetivo del tratamiento con la finalidad de lograr la estabilidad de la enfermedad. Según Giovannoni G. et al, alcanzar NEDA-3 en los primeros dos años de tratamiento tiene valor predictivo positivo (VPP) de aproximadamente el 90% para la ausencia de progresión de discapacidad a largo plazo.(5) En el presente estudio se evidenció que el 63.3% de la población analizada durante los dos primeros años de tratamiento obtuvo ausencia de evidencia de actividad de la enfermedad-3. En contraste, un estudio longitudinal de cohorte encontró que del 46.0% que tenían NEDA-3 al año, sólo el 7.9% lo mantuvo luego de 7 años de seguimiento. Por lo que, no se garantiza la estabilidad clínica a largo plazo.
(33)

En este análisis, se encontró que durante el periodo de observación, el número de pacientes que pierden NEDA-3 se reduce gradualmente. Este hallazgo se justifica mediante la progresión del EDSS y la ausencia de alteraciones en el resto de los componentes. Se encontraron resultados

estadísticamente significativos de EDSS a los 12 meses ($p=0.029$), 18 meses ($p=0.007$) y 24 meses ($p<0.001$). La mediana del EDSS inicial del grupo EDA fue de 1 (0.13-2), mientras que a los 24 meses fue de 2 (1-3). Es decir, no se mantiene el puntaje de la escala EDSS en los pacientes que no obtuvieron NEDA-3.

De acuerdo con Ziemssen T. et al, existe una asociación importante entre las recaídas durante las primeras etapas de la EM y la discapacidad a largo plazo. Además, un ensayo clínico pivotal de 15 años de seguimiento de pacientes con EMRR tratados con IFN- β 1a ha demostrado que la presencia de al menos dos lesiones que captan contraste en RM durante los 2 años de tratamiento fue fuertemente predictivo de empeoramiento del EDSS.(29) Sin embargo, en este estudio predomina la ausencia de recaídas y de nuevas lesiones en RM, que supone un pronóstico favorable para la población estudiada ($p<0.001$).

Respecto al sexo, se identificó que esta patología se presenta con mayor prevalencia en las mujeres. De los 109 pacientes estudiados, el 66% fueron de sexo femenino, de los cuales 59.4% alcanzaron NEDA-3. Lo cuál coincide con investigaciones que muestran resultados similares. Havrdova E. et al, determinó en su estudio que de 759 pacientes tratados con IFN- β 1a, el 66.8% fueron mujeres, de los cuales 72.8% no presentaron evidencia de actividad de la enfermedad. (34) Siendo más común en el sexo femenino que en el masculino. No obstante, la progresión de la enfermedad es más rápida en el sexo masculino. Por lo que el género juega un rol fundamental en la evolución de la enfermedad. (3)

Expertos afirman que la EM afecta más a la población que cursa entre la segunda y cuarta década de vida. (3) Según Havrdova E. et al, la edad promedio fue de 37.1 años \pm 9.2, mientras que en nuestra población de estudio, se obtuvo una edad promedio de 36.4 \pm 12.9, obteniendo resultados semejantes. (34) Por otro lado, la Academia Americana de Neurología asevera que más del 50% de los pacientes adquieren trastornos neuropsiquiátricos en algún momento, siendo la depresión el más frecuente.

(35) En este trabajo se encontró que dentro de las comorbilidades, las neuropsiquiátricas predominaron en un 48.6% de la población.

La raza blanca supone ser la más afectada, pero con mejor pronóstico.(12) Sin embargo en este estudio se presentó en el 2.8%, mientras que la raza mestiza predominó con un 97.2%. Por lo tanto, la principal limitación de nuestro estudio fue la homogeneidad poblacional, debido a que en Ecuador, y más aún en la región costa, predomina la raza mestiza. Motivo por el cuál no fue posible comparar el curso de la enfermedad con otros grupos poblacionales. A pesar de que la mayoría de la población estudiada logró NEDA-3 durante el tiempo de seguimiento, estos resultados no garantizan el mismo desenlace a largo plazo. De modo que, el periodo de observación corto fue otro inconveniente en este trabajo.

Entre las ventajas más importantes de nuestro trabajo se destaca el análisis exhaustivo de pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo con EM tratados con IFN- β 1a. El HTMC es una institución de tercer nivel que ofrece atención de salud especializada a través de estándares nacionales e internacionales a sus afiliados. El servicio de neurología del hospital cuenta con diferentes clínicas que clasifican a los pacientes según su patología: enfermedades desmielinizantes, parkinson, epilepsia, entre otras. En este estudio, se utilizó la base de datos de la clínica desmielinizante. Conviene enfatizar que, se tuvo acceso completo a la descripción extendida sobre los datos sociodemográficos, comorbilidades, además el puntaje del EDSS, el número de recaídas y el control de RM cada 6 meses desde el inicio del tratamiento. Con la información recabada, se logró realizar un estudio retrospectivo longitudinal donde se observó durante dos años a la población. Adicionalmente, se efectuó un análisis multivariado para evaluar los factores de riesgo, considerándose este un método estadístico apropiado y recomendado para estudios de tipo observacional. (36–38)

Finalmente, como se pudo evidenciar en nuestro estudio, la mayoría de la población cumplió el desenlace, por lo que próximos estudios podrían basarse en la eficacia a largo plazo del IFN- β 1a como tratamiento definitivo, ya que

existe poca información al respecto en periodos prolongados. Además, se deberían incluir otros parámetros en esta herramienta con el fin de permitir la valoración integral y completa de la ausencia de evidencia de actividad de la enfermedad. Por eso, futuras investigaciones deberían implementar la atrofia cerebral y el deterioro cognitivo como nuevos componentes del NEDA-3.

CAPÍTULO 4

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1 Conclusiones

El NEDA-3 es una herramienta útil para representar el éxito del tratamiento de los pacientes con EM a corto y largo plazo. La valoración periódica de sus parámetros permite a los especialistas determinar si continuar o no con el tratamiento. El 63.3% de los pacientes estudiados logró el desenlace de interés, por lo que el IFN- β 1a es un fármaco de primera línea con gran eficacia. Además, existen factores que influyen en el pronóstico del paciente, sin embargo en nuestro estudio no se encontraron resultados significativos que muestren una fuerte asociación. De los parámetros del NEDA-3, predomina la ausencia de recaídas y nuevas imágenes en RM, mientras que el desenlace se pierde por la progresión del puntaje del EDSS, siendo el principal factor que representa actividad de la enfermedad.

4.2 Recomendaciones

Una vez concluido nuestro estudio, recomendamos implementar el NEDA-3 en el protocolo de atención de pacientes con EM en todos los servicios de neurología del país, así como a nivel mundial. Adicionalmente, la evaluación de las recaídas clínicas, EDSS y lesiones en RM debería extenderse para servicios de otras especializaciones. Para esto, es fundamental que los médicos sean conscientes de la gran utilidad que tiene el NEDA-3 como objetivo de tratamiento.

Por otro lado, sugerimos multiplicar el presente estudio en otros países de Latinoamérica, dado que no existen muchos datos sobre la utilidad del NEDA-3 en países con población de características similares. Además, es importante conocer y entender el comportamiento de la discapacidad en los pacientes con EM para valorar el futuro impacto de los tratamientos farmacológicos en la población. Finalmente, se debería realizar un estudio prospectivo, multicentrico con una población más amplia para que los resultados se puedan traspolar a todo el Ecuador.

BIBLIOGRAFÍA

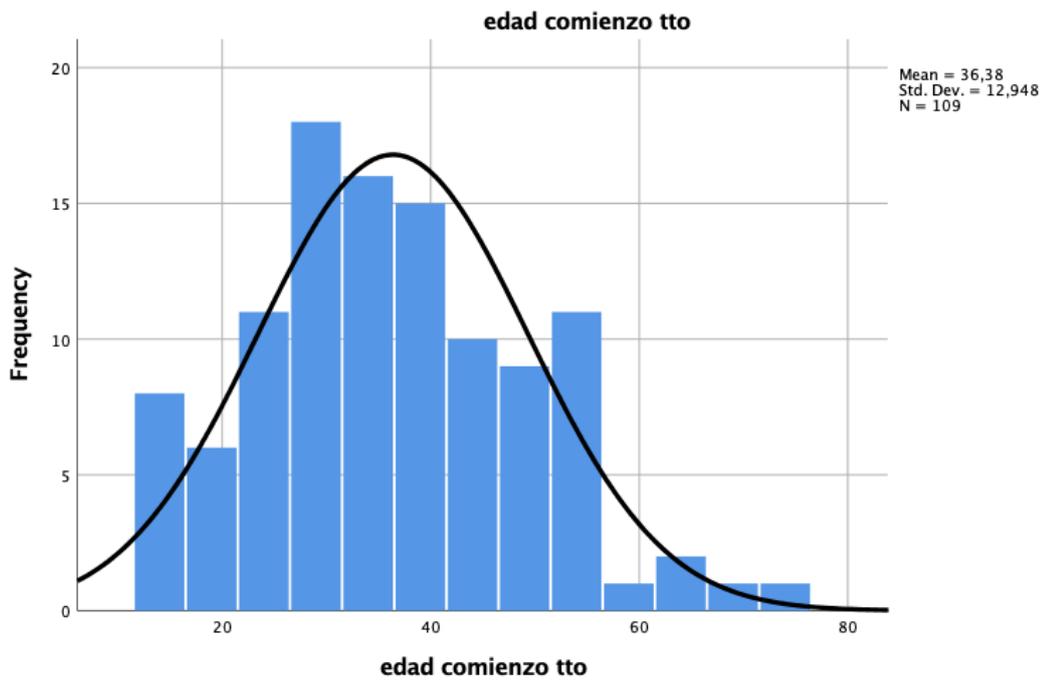
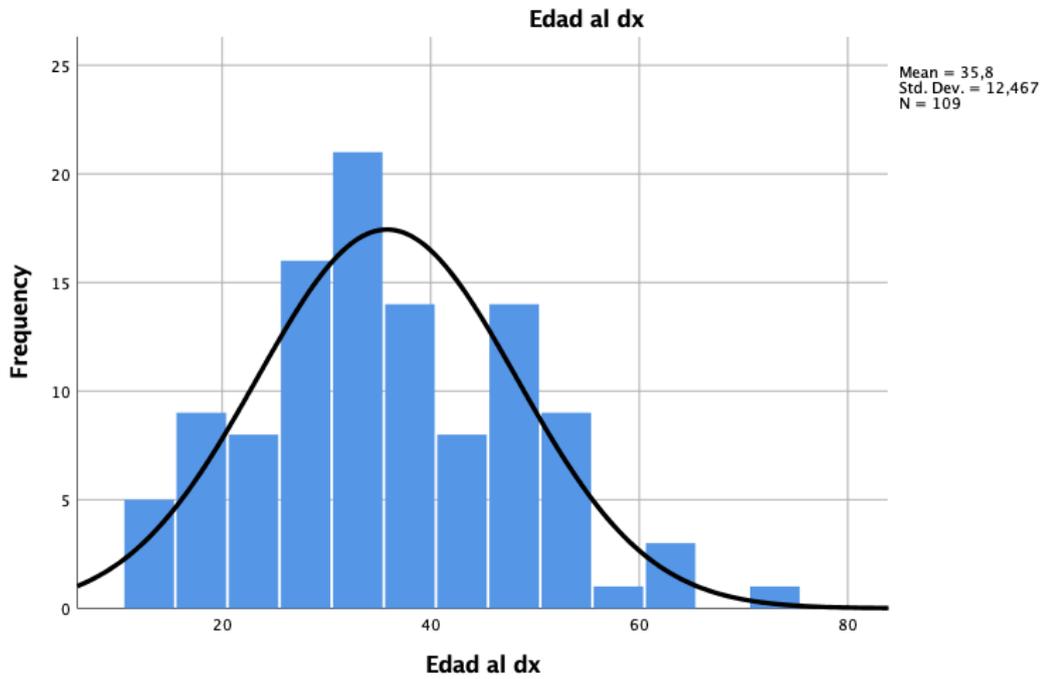
1. Olek M. Pathogenesis and epidemiology of multiple sclerosis - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2022 [citado 3 de junio de 2022]. Disponible en: https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/pathogenesis-and-epidemiology-of-multiple-sclerosis?search=esclerosis%20multiple%20ep&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2. Correa-Díaz EP, Jácome-Sánchez EC, Torres Herrán GE, Buestán Zumba ME, Altamirano-Brito MJ, Caiza-Zambrano FJ, et al. El Perfil Epidemiológico Y Clínico De La Esclerosis Múltiple En El Ecuador. *Rev Ecuat Neurol.* agosto de 2019;28(2):59-70.
3. Correa-Díaz EP, Jácome-Sánchez E, Torres-Herrán G, Masabanda-Campaña L, Baño-Jiménez G, Altamirano-Brito MJ, et al. Factores Pronósticos de la Esclerosis Múltiple. :10.
4. Luzzio C. Multiple Sclerosis Treatment & Management: Approach Considerations, Emergency Department Management, Treatment of Acute Relapses. 3 de enero de 2022 [citado 2 de agosto de 2022]; Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1146199-treatment#d12>
5. Giovannoni G, Tomic D, Bright JR, Havrdová E. "No evident disease activity": The use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* agosto de 2017;23(9):1179-87.
6. Abad P, Pérez M, Castro E, Alarcón T, Santibáñez R, Díaz F. Prevalencia de esclerosis múltiple en Ecuador [Internet]. Elsevier. 2010 [citado 3 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-pdf-S0213485310000216>
7. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular Interferon Beta-1A Therapy Initiated during a First Demyelinating Event in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 28 de septiembre de 2000;343(13):898-904.
8. Marin Collazo I. Nuevos tratamientos para la esclerosis múltiple [Internet]. Mayo Clinic. [citado 3 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/multiple-sclerosis/expert-answers/emerging-treatments-for-ms/faq-20096786>
9. Pato MM, Álvarez CÁ. Esclerosis múltiple: nuevos tratamientos administrados por vía parenteral. :19.
10. Flores-Alvarado LJ, Gabriel-Ortiz G, Pacheco-Moisés FP. Mecanismos patogénicos en el desarrollo de la esclerosis múltiple: ambiente, genes, sistema inmune y estrés oxidativo. *Investig Clínica.* 2015;15.
11. Moya LM, González JFH. Esclerosis Múltiple. Manifestaciones clínicas, Diagnóstico, Tratamiento y Estudio poblacional. :31.
12. Moreno RD, Esponda MM, Lorena N, Echazarreta R, Triano RO, Morales JLG. Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. :10.
13. Bravo-González F, Álvarez-Roldán A. Esclerosis múltiple, pérdida de funcionalidad y género. *Gac Sanit.* marzo de 2019;33(2):177-84.
14. Carretero Ares JL, Bowakim Dib W, Acebes Rey JM. Actualización: esclerosis múltiple. *Medifam [Internet].* noviembre de 2001 [citado 2 de

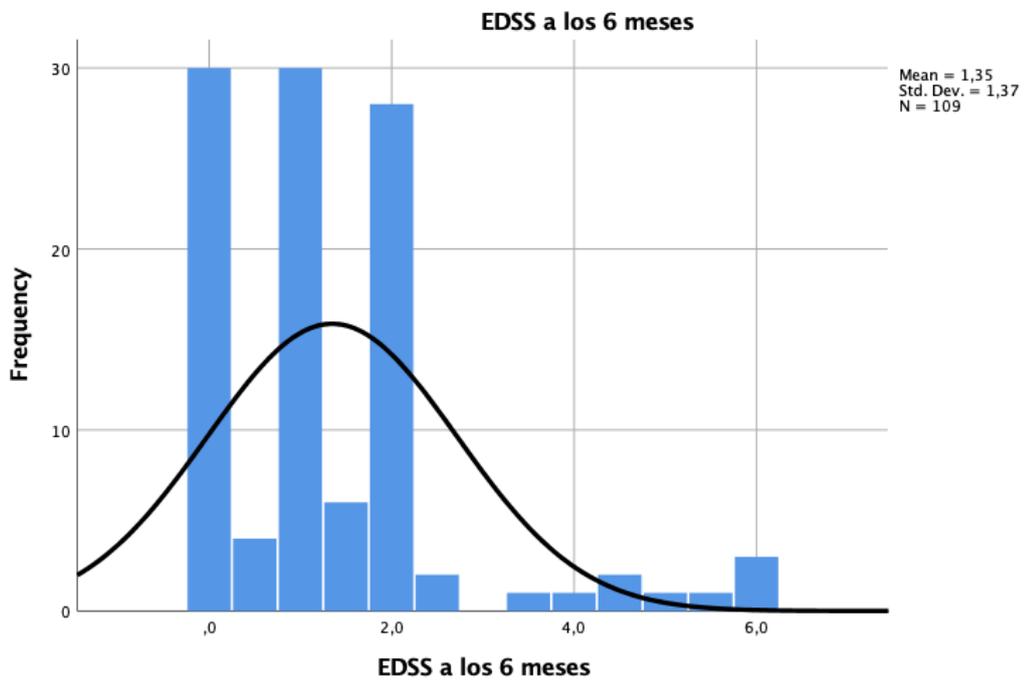
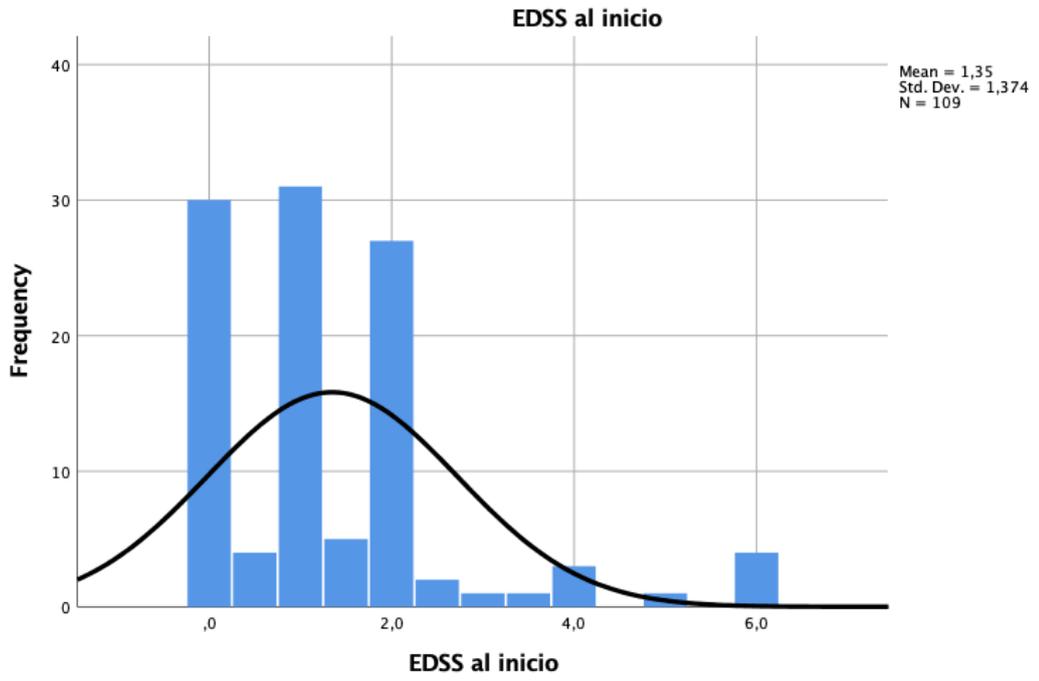
- junio de 2022];11(9). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1131-57682001000900002&lng=en&nrm=iso&tlng=en
15. Fernández O, Fernández VE, Guerrero M. Esclerosis múltiple. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. abril de 2015;11(77):4610-21.
 16. Luzzio C. Multiple Sclerosis Clinical Presentation: History, Physical Examination, Clinical Rating Scales [Internet]. Medscape. 2022 [citado 2 de junio de 2022]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1146199-clinical>
 17. García Moreno JM, Izquierdo G. Signo de Lhermitte. Neurol Barc Ed Impr. 2002;143-50.
 18. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1 de noviembre de 1983;33(11):1444-1444.
 19. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. febrero de 2018;17(2):162-73.
 20. Luzzio C. Multiple Sclerosis: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. 3 de enero de 2022 [citado 2 de junio de 2022]; Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1146199-overview>
 21. T-UCSG-PRE-MED-741.pdf [Internet]. [citado 2 de junio de 2022]. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/11425/1/T-UCSG-PRE-MED-741.pdf>
 22. Carnero Contentti E. Síndrome radiológico aislado: ¿esclerosis múltiple preclínica o asintomática? Neurol Argent. 1 de abril de 2015;7(2):105-11.
 23. Izquierdo AY, Palomo MJS, Herán IS, Monteiro GC. Tratamiento de la esclerosis múltiple. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. mayo de 2019;12(78):4598-605.
 24. García Merino A, Ara Callizo JR, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consensus statement on the treatment of multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology in 2016 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. 2017 [citado 2 de junio de 2022]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2173580817300366?token=4BA78370C4AE9397200F9BFBE0980D8FA2ACC1313E9AB7BB48361363AF2743768C84A542526F2DB856C3236FA7EC5EE9&originRegion=us-east-1&originCreation=20220602223300>
 25. Olek M, Mowry EM. Disease-modifying therapies for multiple sclerosis: Pharmacology, administration, and adverse effects - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2022 [citado 2 de junio de 2022]. Disponible en: https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/disease-modifying-therapies-for-multiple-sclerosis-pharmacology-administration-and-adverse-effects?search=esclerosis%20multiple%20tratamiento&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
 26. Avonex, Rebif (interferon beta 1a) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Internet]. Medscape. [citado 3 de junio de 2022]. Disponible en: <https://reference.medscape.com/drug/avonex-rebif-interferon-beta-1a-343181>
 27. Betaseron, Extavia (interferon beta 1b) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. [Internet]. Medscape. [citado 3 de junio de

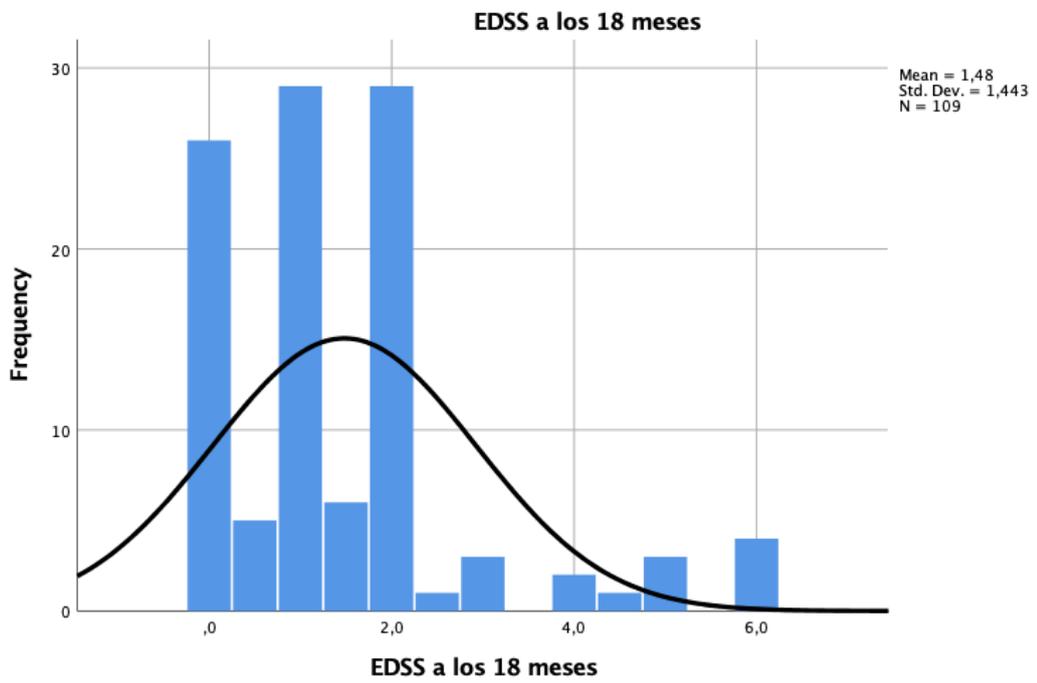
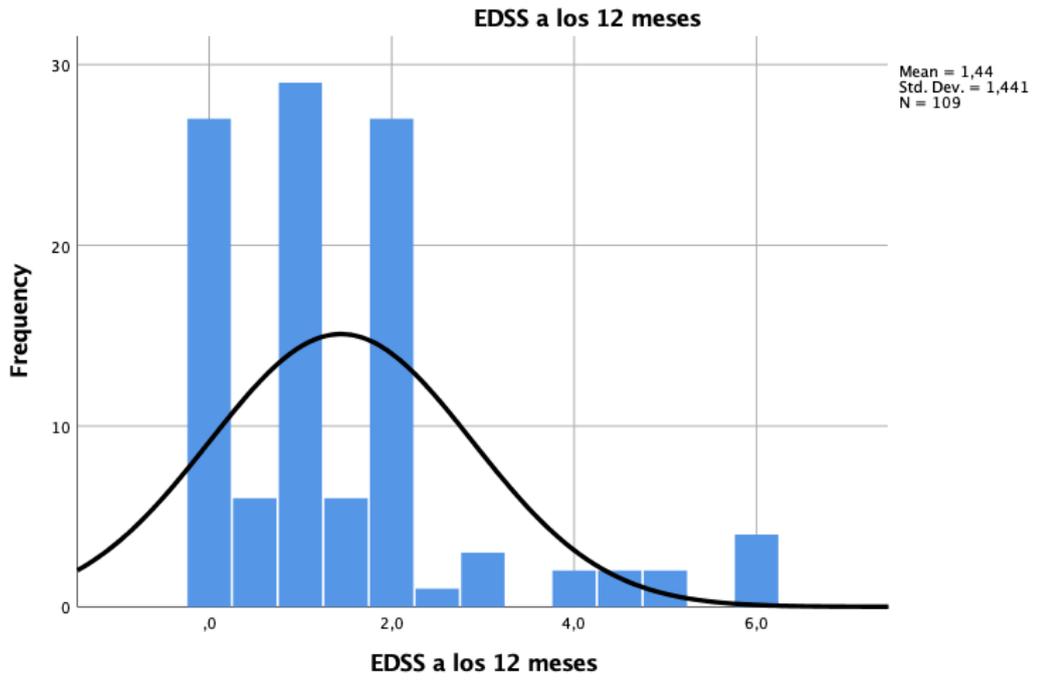
- 2022]. Disponible en: <https://reference.medscape.com/drug/betaseron-extavia-interferon-beta-1b-343180#10>
28. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 4 de febrero de 2010;362(5):416-26.
 29. Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, Giovannoni G, Palavra F, Tomic D, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol*. junio de 2016;263(6):1053-65.
 30. Giovannoni G, Bermel R, Phillips T, Rudick R. A brief history of NEDA. *Mult Scler Relat Disord*. 1 de julio de 2017;20.
 31. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. julio de 2015;4(4):329-33.
 32. Diem L, Nedeltchev K, Kahles T, Achtnichts L, Findling O. Long-term evaluation of NEDA-3 status in relapsing-remitting multiple sclerosis patients after switching from natalizumab to fingolimod. *Ther Adv Neurol Disord*. 9 de agosto de 2018;11:1756286418791103.
 33. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of No Evidence of Disease Activity in a 7-Year Longitudinal Multiple Sclerosis Cohort. *JAMA Neurol*. 1 de febrero de 2015;72(2):152-8.
 34. Havrdová E, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, Hartung HP, Kappos L, et al. Análisis de ausencia de evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA) por épocas en pacientes con esclerosis múltiple recurrente tratados con ocrelizumab frente a interferón beta-1a. *Mult Scler J - Exp Transl Clin*. 1 de enero de 2018;4(1):2055217318760642.
 35. Johnson J. Cambios de humor en la esclerosis múltiple: Causas y tratamientos [Internet]. 2022 [citado 18 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/es/esclerosis-multiple-y-cambios-de-humor>
 36. Cuenca JA, Manjappachar NK, Ramírez CM, Hernandez M, Martin P, Gutierrez C, et al. Outcomes and Predictors of 28-Day Mortality in Patients With Solid Tumors and Septic Shock Defined by Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock Criteria. *CHEST* [Internet]. 26 de mayo de 2022 [citado 21 de agosto de 2022];0(0). Disponible en: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(22\)01044-3/abstract](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(22)01044-3/abstract)
 37. Manjappachar NK, Cuenca JA, Ramírez CM, Hernandez M, Martin P, Reyes MP, et al. Outcomes and Predictors of 28-Day Mortality in Patients With Hematologic Malignancies and Septic Shock Defined by Sepsis-3 Criteria. *J Natl Compr Canc Netw*. 1 de enero de 2022;20(1):45-53.
 38. Pérez J, González A, Galarza-Bernita D, Cuenca JA. Niveles altos de hemoglobina glicosilada se asocian a hemorragia intracerebral espontánea: Estudio de casos y controles. *Rev Ecuat Neurol*. 13 de enero de 2022;30(3):31-7.

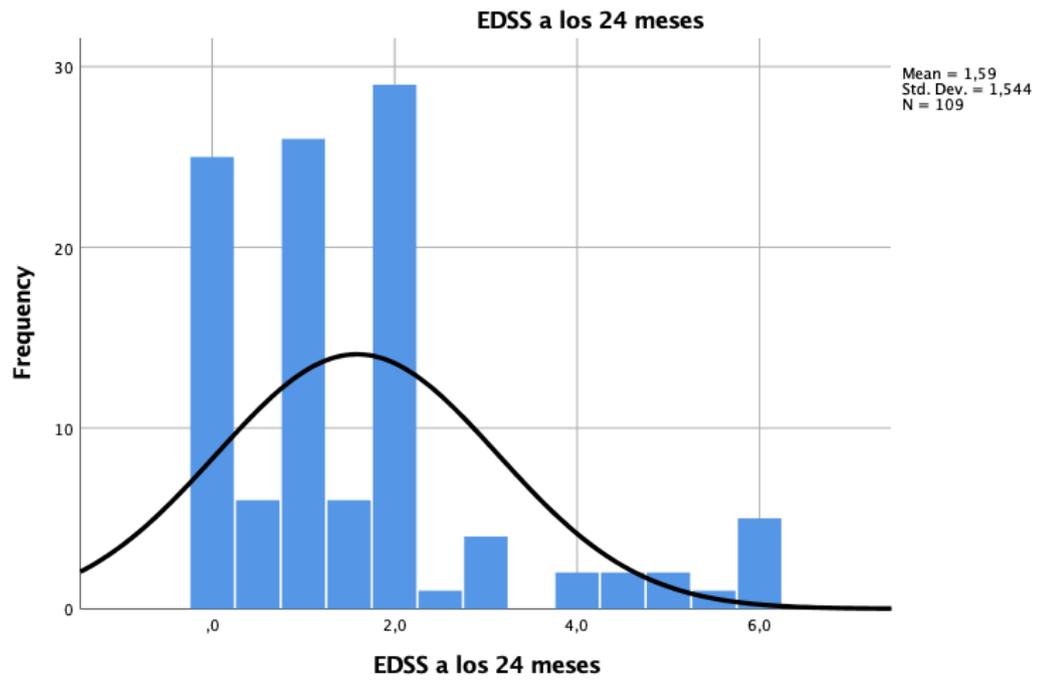
Anexos

Anexo 1. Histogramas con curvas de normalidad









DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Nosotros, **Minchalo Ochoa, Geovanna del Cisne** con C.C: #**0704187202** y **Pérez Nuques, María José** con C.C: #**0925747412**, autores del trabajo de titulación: **Evaluación de la actividad de la enfermedad en pacientes con Esclerosis Múltiple tratados con interferón beta (IFN- β) 1a del Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2018 al 2020** previo a la obtención del título de **MEDICO** 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, 1 de septiembre de 2022

f.  _____

Nombre: **Minchalo Ochoa, Geovanna Del Cisne**

C.C: **0704187202**

f.  _____

Nombre: **Pérez Nuques, María José**

C.C: **0925747412**



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Evaluación de la actividad de la enfermedad en pacientes con Esclerosis Múltiple tratados con interferón beta (IFN- β) 1a del Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2018 al 2020		
AUTOR	Minchalo Ochoa, Geovanna Del Cisne Pérez Nuques, María José		
TUTOR	Vásquez Cedeño, Diego Antonio Dr.		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Facultad de Ciencias Médicas		
CARRERA:	Carrera de Medicina		
TITULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	01 de septiembre del 2022	No. DE PÁGINAS:	53
ÁREAS TEMÁTICAS:	Salud Pública, Neurología, Farmacología		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Esclerosis Múltiple; No Evidencia De Actividad De La Enfermedad; NEDA-3, Recaídas; Alteraciones Imagenológicas; EDSS; Interferón Beta 1a.		
RESUMEN/ABSTRACT:	<p>La Esclerosis Múltiple (EM) es la patología autoinmune desmielinizante más común y la principal causa de discapacidad permanente en adultos jóvenes. En Latinoamérica, los casos de EM son de aproximadamente 40 por cada 100.000 habitantes al año. En Ecuador la prevalencia va en aumento, representando en la actualidad, un problema de salud pública. Por lo tanto, se necesitan herramientas para evaluar la eficacia del tratamiento y lograr la ausencia de evidencia de actividad de la enfermedad-3 (NEDA-3). Objetivo: Evaluar la actividad de la enfermedad en pacientes diagnosticados con Esclerosis Múltiple tratados con IFN- β 1a mediante el NEDA- 3. Metodología: Estudio de cohorte observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico, que involucra a los pacientes con EM que consultaron el servicio de neurología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC) durante el periodo 2018 al 2020. Se utilizó el método regresión logística para identificar características asociadas con la actividad de la enfermedad. Resultados: De los 109 pacientes estudiados, se encontró que 69 pacientes (63.3%) obtuvo NEDA-3 durante los dos primeros años de tratamiento. Del total, el 66% fueron de sexo femenino, de los cuales 59.4% alcanzaron NEDA-3. La raza blanca se presentó en el 2.8%, mientras que la raza mestiza predominó con un 97.2%. Además, dentro de las comorbilidades, las neuropsiquiátricas predominaron en un 48.6% de la población. Predomina la ausencia de recaídas y de nuevas lesiones en RM, que supone un pronóstico favorable para la población estudiada ($p < 0.001$). Se encontraron resultados estadísticamente significativos de EDSS a los 12 meses ($p = 0.029$), 18 meses ($p = 0.007$) y 24 meses ($p < 0.001$). No existió asociaciones significativas entre las características de base y el desenlace. Conclusión: El NEDA-3 es una herramienta útil para representar el éxito del tratamiento de los pacientes con EM a corto y largo plazo. El IFN-β 1a es un fármaco de primera línea con gran eficacia en la población estudiada, ya que más del 50% de los pacientes lograron el desenlace.</p>		
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR:	Teléfono: +593-9-87153263 +593-9-39105508	E-mail: geovannaminchalo@gmail.com mjoseperez.nuques.1996@gmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):	Nombre: Ayón Genkuong, Andrés Mauricio		
	Teléfono: +593997572784		
	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):			