



BUAP

Benemérita Universidad Autónoma De Puebla
Vicerrectoría De Investigación Y Estudios De Posgrado
Facultad de Medicina

Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades Puebla
Centro Médico Nacional General de División
“Manuel Ávila Camacho”.

**“EVALUACIÓN DE LA DISCAPACIDAD POR LA ESCALA EDSS EN PACIENTES
CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE TRATADOS CON RITUXIMAB EN LOS
PACIENTES DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD “MANUEL
ÁVILA CAMACHO”**

Tesis para obtener el Grado de
Especialidad en Medicina Interna



Presenta:

Dr. Juárez Solís Jose Eduardo.

Asesor de Tesis:

Dra. Nancy Rosalía Bertado Ramírez

Director de Tesis:

Dra. María Del Rayo Juárez Santiesteban.

H. Puebla de Z. Octubre 2020.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2105.
HOSP TRAUMA Y ORTOPEDIA PUEBLA

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 025

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 21 CEI 008 2017121

FECHA Jueves, 26 de diciembre de 2019

M.C. MARIA DEL RAYO JUAREZ SANTIESTEBAN

PRESENTE

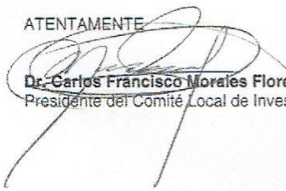
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EVALUACIÓN DE LA ESCALA EDSS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE TRATADOS CON RITUXIMAB EN LOS PACIENTES DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD "MANUEL ÁVILA CAMACHO** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2019-2105-076

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

ATENTAMENTE


Dr. Carlos Francisco Morales Flores

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2105

[Imprimir](#)

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación 21058.
HOSP TRAUMA Y ORTOPEDIA PUEBLA

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 025

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 21 CEI 008 2017121

FECHA Lunes, 23 de diciembre de 2019

M.C. MARIA DEL RAYO JUAREZ SANTIESTEBAN

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EVALUACIÓN DE LA ESCALA EDSS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE TRATADOS CON RITUXIMAB EN LOS PACIENTES DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD "MANUEL ÁVILA CAMACHO** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
Sin número de registro

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

ATENTAMENTE

Dr. JOSE PEDRO MARTINEZ ASENCION
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 21058

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**GOBIERNO DE
MÉXICO**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE
ALTA ESPECIALIDAD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA

PUEBLA, PUE., A 5-OCTUBRE-2020.

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: DRA. NANCY ROSALBA BERTADO RAMÍREZ

DRA. MARÍA DEL RAYO JUÁREZ SANTIESTEBAN.

DE LA TESIS TITULADA: EVALUACIÓN DE LA DISCAPACIDAD POR LA ESCALA EDSS EN PACIENTES CON
ESCLEROSIS MULTIPLE TRATADOS CON MITOXIMAB EN LOS PACIENTES DE LA UNIDAD MÉDICA DE
ALTA ESPECIALIDAD "MANUEL AVILA CAYACHO".

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: JOSÉ EDUARDO JUMEL SOLÍS

DE LA ESPECIALIDAD: MEDICINA INTERNA

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCS
CON NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R-2019-2105-076

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

Dra. Nancy R. Bertado Ramírez
Neurología
Mat. 98388216
IMSS C.P. 4210294 C.E. 6394762

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban
Alergología
Mat. 8784612
IMSS C.P. 1870269 C.E. 3223881

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)



GOBIERNO DE
MÉXICO

CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 5 de OCTUBRE de 20 20.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) José Eduardo Juárez Sults, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la residencia médica de Medicina Interna de fecha 2017-2021 y estando cursando la (el) (maestría/doctorado/residencia) en Medicina Interna, manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado Evaluación de la discapacidad por la escala EDSS en pacientes con Esclerosis Múltiple tratados con Rituximab en los pacientes de la Unidad Médica de Alta Especialidad "Manuel Ávila Camacho"

_____ el cual ha sido asesorado por el (los) doctor

(es) Dra. Nancy Rosalva Benítez Ramírez y Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

José Eduardo Juárez Sults

Nombre y firma

AGRADECIMIENTOS.

A Dios: Por la vida que me fue otorgada, por enseñarme a diario lo fugaz y lo frágil de la vida humana ,pero aún en esa condición trágica e inevitable de enfermedad y muerte , me ha mostrado que la vida recobra sentido y valor solo por el hecho de hacer el bien, a Dios le agradezco todo.

A mi madre la Sra. Josefina Solis Sánchez y a mi padre el Prof. Jose Erasmo Juárez Rodríguez: Por el amor incondicional y desinteresado que se me fue otorgado desde mi nacimiento, por todo su cariño, apoyo y comprensión a lo largo de mi vida , con ellos tengo una deuda impagable.

A mi hermana , la C.P. Zuleima Juárez Solis: Por su comprensión, apoyo y amor incondicional.

A mis maestras y maestros: Por enseñarme que del conocimiento no somos poseedores sino herederos, que ante nuestra lucha por combatir las enfermedades y que tras nuestros fracasos y éxitos, seguramente seremos olvidados por el pasar del tiempo, pero algo nos podría confortar, saber que nuestros descendientes nos deberán algo de su entendimiento y que hemos contribuido con hacer del mundo un lugar más entendible.

A mi patria: Por darme la oportunidad de otorgarme las herramientas para mejorar mi condición de médico.

INDICE

RESUMEN.....	VIII
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Antecedentes generales.....	1
1.2. Antecedentes específicos.....	30
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	34
3. JUSTIFICACIÓN.....	35
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	36
4.1. Tipo de estudio.....	36
4.2. Pacientes.....	36
4.3. Instrumentos.....	36
4.4. Procedimientos.....	37
4.5. Análisis estadístico.....	38
5. RESULTADOS.....	39
6. DISCUSIÓN.....	60
7. CONCLUSIONES.....	69
8. BIBLIOGRAFIA.....	72
9. ANEXOS.....	76

RESUMEN.

“EVALUACIÓN DE LA DISCAPACIDAD POR LA ESCALA EDSS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE TRATADOS CON RITUXIMAB EN LOS PACIENTES DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD “MANUEL ÁVILA CAMACHO”

.Dr. Juárez Solís José Eduardo*, Dra. Juárez Santiesteban María del Rayo**, Dra. Bertado Ramírez Nancy Rosalía **.

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD “MANUEL ÁVILA CAMACHO”

Correspondencia jeduardojuarezsmedint@hotmail.com

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante inflamatoria más frecuente del sistema nervioso central y causa de discapacidad neurológica adquirida en adultos jóvenes a nivel mundial. Las terapias convencionales disminuyen la tasa de recaída en aproximadamente un tercio de los casos, no son capaces de prevenir completamente la aparición de las exacerbaciones o la acumulación de discapacidades y son prácticamente ineficaces en las formas puramente progresivas. El rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20, se utiliza ampliamente como una terapia off-label en la EM con resultados alentadores; no obstante, su efecto en la progresión de la enfermedad, determinado por medio de la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS), en la UMAE del CMN “Manuel Ávila Camacho” no ha sido determinado.

Objetivos: Determinar la evaluación de la discapacidad por la escala EDSS en pacientes con EM bajo tratamiento con rituximab atendidos en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho”.

Material y métodos: Se trató de un estudio descriptivo, observacional, longitudinal, retrospectivo, unicéntrico y homodémico, realizado durante el 01 de enero del 2020 al 31 de agosto 2020 e incluyó a la totalidad de pacientes adultos de la unidad de alta especialidad CMN “Manuel Ávila Camacho”, con EM confirmada y tratados con rituximab durante al menos 12 meses en el servicio de Medicina Interna. Se obtuvieron sus principales características clínicas y sociodemográficas y se valoraron los puntajes de la EDSS previa al tratamiento y a los 12 meses posteriores al tratamiento. Se empleó estadística descriptiva e inferencial para buscar diferencias significativas en la progresión de la enfermedad y la intervención de las

características clínicas y sociodemográficas. Se analizaron los resultados con el programa SPSS.

Resultados: Se incluyeron 22 pacientes en el estudio, la media de edad correspondió a 37.22 años, el mayor grupo de pacientes se encontró en el rango de los 28.75 a 38.5 años con un porcentaje del 50%. El género predominante fue el femenino correspondiente a un porcentaje de 77.272%. En relación a la escolaridad el mayor porcentaje correspondió a nivel de preparatoria con un valor del 36.36 %, 81.81% de los pacientes se encontraba con desempleo, con respecto al estado civil el 45.5% se hallaban casados y otro 45.5% solteros. En relación con la valoración nutricional el 54.54 % de los pacientes se encontraba con peso normal.

La media del puntaje en la escala EDSS al inicio administración de rituximab fue 4.8636 La media del puntaje en la escala EDSS tras administración de rituximab por 12 meses fue 4.4773. En relación a la progresión en el puntaje de la escala EDSS, se observó una disminución significativa en la media del puntaje de la escala EDSS de - .38, ($p < 0.0192$). En relación a otros subgrupos, a los pacientes con un EDSS inicial menor de 4, previa administración de rituximab se encontró una disminución significativa en la media del puntaje de la escala EDSS de -.66, ($p < 0.0431$) tras 12 meses de inicio de administración de rituximab. De igual forma para pacientes sin antecedente de medicación previa y con un diagnóstico menor de 5 años se encontró una disminución significativa en la media del puntaje de la escala EDSS de - .83 ($p < 0.0431$) y de -.59 ($p < 0.0431$) respectivamente.

Conclusiones: Existió significancia estadística en relación a la disminución del puntaje en la escala EDSS en pacientes con esclerosis múltiple tras 12 meses de administración de rituximab, de igual forma es disminución favoreció a pacientes con un EDSS inicial menor de 4 previa dosis de rituximab, pacientes sin antecedente de medicación modificadora previa y con menos de 5 años de diagnóstico. Por lo que el uso de rituximab como terapia modificadora de la enfermedad en la EM es una opción terapéutica que según la escala EDSS favorece la disminución de la discapacidad funcional.

1. ANTECEDENTES.

1.1. Antecedentes generales.

1.1.1. Antecedentes.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa del sistema nervioso central, de múltiples causas, con un componente inmunológico dentro de su génesis, se genera a través de complejas interacciones entre la genética y el medio ambiente, dentro de la patogenia se genera la acumulación de lesiones desmielinizantes en la sustancia blanca y sustancia gris en el cerebro y la medula espinal con manifestaciones clínicas heterogéneas, pues los síntomas clínicos varían según el sitio de las lesiones neurológicas. Su importancia radica en que constituye la causa más frecuente de discapacidad no traumática en la población adulta joven (1,2).

1.2. Epidemiología.

Aproximadamente 2.3 millones de personas tienen EM en todo el mundo, su prevalencia ha aumentado desde 1950 especialmente en mujeres, esto podría estar en relación a una mejora progresiva en las técnicas diagnósticas (1,3). La mediana de prevalencia global de EM es 33 por 100.000 personas, esto varía dependiendo el sitio geográfico, en Norteamérica y Europa se ha observado que tienen la mayor prevalencia (con 140 y 108 por 100,000 personas, respectivamente), ya que Asia y los países de África tienen la prevalencia más baja (2.2 y 2.1 por 100,000 personas, respectivamente) (4). Se ha observado una relación en donde una mayor latitud corresponde con una mayor prevalencia e incidencia de EM, principalmente en Europa y América del Norte (1). Evans y sus colegas revisaron la incidencia y prevalencia de EM en las Estado Unidos de América, quienes encuentran una alta heterogeneidad entre las distintas regiones de ese país entre todos los estudios que estimaron la prevalencia e incidencia de EM, se informa que entre 1989 y 2007, la prevalencia fue más alta en el condado de Olmstead, Minnesota, con una tasa estandarizada por edad de 191.2 por 100,000, y la más baja en Lubbock, Texas, y 19 condados circundantes, con una tasa estandarizada por edad de 39.9 por 100,000. En 6 estudios de 4 países de América Central y del Sur examinaron la prevalencia e

incidencia de la EM desde 1992 hasta 2009, tanto la prevalencia como la incidencia fueron más altas en Argentina principalmente en la región de la Patagonia con una prevalencia en 2002 de 17.2 por 100,000 y una incidencia anual de 1.4 por 100,000 (5). En México, según las publicaciones de series hospitalarias y poblacionales, se indica un incremento en la prevalencia de la esclerosis múltiple: en el norte de México se habla de que hay 13 casos por cada 100 000 habitantes; sin embargo, estos datos solo contemplan a la población asegurada en esa región del país (6). La edad es un factor de riesgo importante para la progresión, el cual aumenta a partir de los 40 años de edad, el tipo esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con un inicio entre los 20 años y 35 años de edad, mientras que el tipo esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) tiene un comienzo a los 40 años de edad, parecer ser que esta dinámica de la enfermedad se ve modificada debido a los cambios que sufre la respuesta inmune con la edad (1,7). Respecto a la implicación del género, es clásica su influencia sobre el riesgo de padecer la enfermedad, es más común en las mujeres con una relación aproximada mujer-hombre de 3: 1 en la mayoría de los países desarrollados y el aumento en la incidencia es mayor en las mujeres en la últimas 5 décadas (2).

1.3. Etiología.

Aún se desconocen las causas de la EM, sin embargo su génesis parte del resultado de la interacción de una susceptibilidad genética y los factores de riesgo ambientales (1,2). De causa probablemente multifactorial, se han encontrado factores de riesgo genéticos y ambientales con un componente autoinmune a considerar. La mayoría de los alelos de riesgo están asociados con genes de la vía inmune, sin embargo, hasta el momento no se conoce ningún factor de riesgo genético validado que influya fuertemente en el curso clínico de la enfermedad (8).

1.4. Factores de riesgo.

1.4.1. Factores ambientales.

Entre los factores ambientales, más relacionados se encuentran la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), tabaquismo y deficiencia de vitamina D. El riesgo de

desarrollar EM es el doble en individuos con antecedentes de infección por EBV durante la infancia, se cree que el mecanismo relacionado con este riesgo incrementado está en relación con la generación de células T reactivas (1,3). Son mucho los estudios que muestran asociación de deficiencia de vitamina D y aumento de riesgo de EM, la prevalencia de EM es significativamente mayor en áreas de mayor latitud, donde existe una menor radiación ultravioleta y baja exposición al sol en otoño e invierno, pues la exposición a UVB, es la que estimula la producción cutánea de vitamina D (1,3). Fumar se ha demostrado consistentemente como un factor de riesgo para EM, esto depende de la dosis: a mayor consumo el riesgo es mayor, de igual forma se ha relacionado con una mayor rapidez de progresión de la discapacidad, por otro lado se ha observado una mayor prevalencia en gemelos dicigóticos, indicando que el medio intrauterino podría establecer un riesgo de EM (2). Los factores de riesgo como son infección por EBV y tabaquismo, puede interactuar con factores de riesgo genético para la EM, como los polimorfismos en genes que codifican los antígenos leucocitarios humanos (HLA), para conferir un mayor riesgo de EM (1). Un factor de riesgo que se encuentra aún en debate está relacionado con el nivel educativo y estatus socioeconómico, un estudio realizado por Bjørnevik K y cols. del 2016 investigaron la asociación entre el nivel de educación y el riesgo de EM, se encontró que los participantes con un nivel de educación más alto tenían un riesgo de EM menor en comparación con aquellos con niveles de educación más bajos (9). Existe un consenso general de que la obesidad en la edad adulta joven, se asocia con la susceptibilidad a la EM, se desconoce el mecanismo exacto de esta asociación, la hipótesis gira entorno a una respuesta inflamatoria crónica de bajo grado (10). En un metanálisis realizado por Dardioti E. y cols. del 2019 se evaluó la asociación del IMC medio en pacientes con EM durante el curso de la enfermedad, en el cual se encontró un IMC medio estadísticamente significativamente más bajo en el grupo de pacientes con EM en comparación con los pacientes sanos, sin bien la obesidad a edades tempranas se asocia a una susceptibilidad para EM, su relación no es tan clara en la edad adulta y por el contrario se encuentra un IMC bajo durante el curso de la enfermedad (11).

1.4.2. Factores genéticos.

Desde el hallazgo de las variantes en los genes HLA del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) a principios de 1970, ha habido hasta el día de hoy una revolución liderada por grandes estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) (12). Los estudios de asociación de todo el genoma han identificado > 200 variantes de riesgo genético para la EM, cada variante puede contribuir a la susceptibilidad genética en diferentes pacientes (1). La mayoría de estos polimorfismos de un solo nucleótido se encuentran cerca de genes asociados con la función inmune, las variantes funcionales identificadas incluyen aquellas dentro de IL7R, IL2RA, TNFR1, BAFF y CYP2R1 (2). La EM no muestra ningún modo claro de herencia, el riesgo de EM entre los familiares de primer grado de pacientes con EM es más alto que la población general (3). La heredabilidad de la EM es poligénica e implica polimorfismos en varios genes, entre estos, los polimorfismos en genes HLA clase I y HLA clase II transmiten el mayor riesgo de EM (1). A pesar de muchos estudios de vinculación y asociación, solo el HLA-DR2 y el cromosoma 6p21 está significativamente asociado con EM, y HLADRB1 1501 sigue siendo el principal alelo de susceptibilidad en EM. Los genes no HLA asociados con la EM están asociados con la función de las células T, los niveles de citocinas relacionadas con células T en el LCR han sido relacionadas con la progresión de la enfermedad (5).

1.5. Fisiopatología.

La comprensión de la fisiopatología ha sido mayor con la introducción de técnicas modernas como la tinción inmunohistoquímica y resonancia magnética (8). EM se caracteriza por un estado de inflamación crónica del SNC acompañada de desmielinización, gliosis y pérdida axonal, esto último responsable de la discapacidad neurológica progresiva. El daño tisular en la esclerosis múltiple resulta de una interacción compleja y dinámica entre el sistema inmunitario, glía y neuronas con la lesión de la mielina por autoinmunidad en un huésped susceptible (5). En las descripciones originales de Charcot, este describió placas esclerosadas que afectan el área periventricular, protuberancias y la médula espinal (2). La característica patológica, es decir el sello distintivo de la EM son las lesiones inflamatorias

perivenulares, que conducen a placas focales desmielinizadas, estas se caracterizan por descomposición de la barrera hematoencefálica, los mecanismos de la ruptura de la barrera hematoencefálica parecen implicar efectos directos de las citocinas como TNF, IL-1 β e IL-6 producidas por células endoteliales y los leucocitos, la desregulación de la barrera hematoencefálica aumenta la migración transendotelial de leucocitos, macrófagos, linfocitos T y B en el SNC, lo que produce inflamación y desmielinización, seguida de pérdida de oligodendrocitos, gliosis reactiva y degeneración neuroaxonal (1,3,8). Las lesiones de EM se clasifican como agudas, crónicas, activas e inactivas, las lesiones agudas tienen marcados infiltrados de células mononucleares, linfocitos T y macrófagos perivasculares, (5). Las lesiones crónicas se caracterizan por una desmielinización establecida con presencia de fagocitosis de restos de mielina por macrófagos y células microgliales, los oligodendrocitos son destruidos por la infiltración inflamatoria y gliosis, la desmielinización resultante produce una conducción lenta o incluso bloqueo de conducción (5). Las lesiones de esclerosis múltiple pueden aparecer en todo el SNC tanto en la materia blanca como en la gris, incluyendo en el cerebro, nervio óptico y médula espinal (1).

1.5.1. Lesiones de materia gris.

Ocurre desde las primeras fases de la enfermedad y se encuentra más relacionada con los tipos EMPP y esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP), pudiendo afectar en casos extremos más del 60% de la corteza, también pueden ocurrir dentro de la materia gris profunda y en la materia gris de la médula espinal, las lesiones se encuentran predominantemente en surcos y en profundas invaginaciones de la superficie del cerebro, aquí por otra parte se muestra menos permeabilidad vascular y edema, y por tanto un menor grado de inflamación. Según su ubicación dentro de la materia gris, se han identificado cuatro tipos diferentes de lesiones corticales expuestas en la tabla 1, las lesiones tipo III son las lesiones corticales más frecuentes en pacientes con EM (2,8).

TABLA 1. LESIONES DE LA MATERIA GRIS.	
Tipo I,	Correspondientes con el borde cortico-subcortical
Tipo II	Son lesiones intracorticales peri venosas
Tipo III	Se extienden hacia adentro desde las capas subpiales de la corteza
Tipo IV	Se extienden a través del ancho de la corteza.
Fuente. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. Nat Rev Dis Prim. 2018; Dec;4(1):43.	

1.5.2. Lesiones en sustancia blanca.

Las primeras etapas de la desmielinización de la materia blanca son heterogéneas y evolucionan en el transcurso de meses, a su vez el volumen total de estas lesiones se correlaciona de forma moderada con una discapacidad cognitiva, debido a que también aparecen lesiones de materia gris y tejido cerebral con apariencia normal (1,12). La alteración de la barrera hematoencefálica constituye un elemento fundamental en el desarrollo de lesiones de la sustancia blanca, puesto que la permeabilidad vascular anormal es uno de los pasos previos a la desmielinización (5). Las primeras fases de la EM se caracterizan típicamente por lesiones desmielinizantes activas, por el contrario, en pacientes con los tipo esclerosis primariamente progresiva y secundariamente progresiva las placas desmielinizantes activas son menos frecuentes y en estos casos encontramos lesiones inactivas. (1). Las placas crónicas inactivas están asociadas con una desmielinización más extensa y relacionadas con una enfermedad progresiva, además la sustancia blanca macroscópicamente normal a menudo muestra signos de inflamación difusa y daño neuroaxonal, esto se ha observado en EMRR (1,8).

1.5.3. Inmunopatología.

El desarrollo de la inmunopatología parte de una participación de interacciones bidireccionales entre varios tipos de células inmunes, entre ellos los linfocitos T y B, las células mieloides en la periferia y las células residentes del SNC como la microglia y astrocitos (1,3,9,10). Los macrófagos se encuentran presentes en lesiones de EM y estos eliminan restos de mielina y otros subproductos inflamatorios.

Las células T CD4 + están más concentradas en el manguito perivascular, mientras que las células T CD8 + están ampliamente distribuidas dentro del parénquima (5). El ataque inmune es impulsado por activación de células T autorreactivas después de una violación de la auto tolerancia hacia la mielina y otros antígenos del SNC, el desencadenante podría ser un antígeno ambiental o una reactividad cruzada entre una proteína endógena y un patógeno o proteína exógena (3,8). Junto con las células inmunes periféricas, las células residentes en el SNC secretan una variedad de mediadores inflamatorios, estos pueden reclutar células inflamatorias en el SNC y conducir a la desmielinización neuronal e inducir inflamación dentro del parénquima del SNC (1). Lucchinetti y sus colegas han descrito cuatro diferentes patrones inmunopatológicos expuestos en la tabla 2 (15).

TABLA 2. PATRONES INMUNOPATOLÓGICOS

Patrón I con macrófagos y predominio de células T.

Patrón II con presencia adicional inmunoglobulina y depósito de complemento.

Patrón III con pérdida de oligodendrocitos apoptóticos.

Patrón IV con muerte no apoptótica de oligodendrocitos en lesiones activas de EM.

Fuente: Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2015;5(9):1–13.

1.5.4. Linfocitos B.

Es probable que las células B influyan en la EM a través de una variedad de mecanismos que incluyen la presentación de antígenos, la producción de citocinas y el establecimiento de folículos linfoides ectópicos dentro del SNC, así como a través de la producción de anticuerpos (12). Se ha observado la proliferación de células B tanto en el SNC como en la periferia, así como la presencia de estructuras foliculares de células B linfoides con características de centros germinales en las meninges cerebrales de pacientes con EMSP y están asociadas con pérdida neuronal cortical y desmielinización (8,16,17). La contribución de las células B a la patogenia de la EM también fue apoyada por el éxito de inmunoterapias basadas en linfocitos B (como los anticuerpos anti CD20) en la EM (3,5). Hace tiempo se sabe

que el LCR de la mayoría de los pacientes con esclerosis múltiple presenta un aumento de anticuerpos debido a un incremento de las tasas de síntesis de inmunoglobulina conocidas como bandas oligoclonales (OCB), las cuales se encuentran restringidas en el líquido cefalorraquídeo (2,5). La respuesta rápida a la terapia de agotamiento de las células B, que deja los niveles de anticuerpos casi sin cambios ha llevado a algunos a especular que los anticuerpos juegan un papel patogénico menos importante (1,12,13,15). Sin embargo, desde finales de la década de 1990 se ha vuelto cada vez más apreciado, que la presentación de antígeno por parte de las células B es necesaria para desencadenar la autoinmunidad contra la glucoproteína oligodendrocítica de mielina del SNC, hasta la fecha, los antígenos objetivo exactos de las respuestas de las células B patógenas en la EM siguen siendo desconocidos (5,14,15). Esta proliferación local de células B apuntaba al sostenimiento de inflamación meníngea, especialmente en etapas progresivas, apoyando la hipótesis de que los factores citotóxicos se difunden desde el compartimento meníngeo y contribuyen a lesiones corticales en la zona subpial con el consecuente aumento de la discapacidad clínica (3). Existe amplia evidencia de que las respuestas de células B periféricas están estrechamente involucradas en la patología inmune de la EM a través de mecanismos proinflamatorios, estas células tienen una propensión anormal a producir citocinas proinflamatorias (incluidas IL-6, GM-CSF, TNF y linfotóxina) y son deficientes en citocinas reguladoras como IL-10 (1). El perfil anormal de respuesta a citoquinas de las células B de pacientes con EM puede inducir respuestas aberrantes de células TH1 y células TH17 a través de TNF e IL-6 que podrían contribuir a las cascadas inmunes celulares involucradas en recaídas, en línea con este hallazgo, la terapia anti-agotamiento de las células B CD20 reduce las respuestas proinflamatorias de las células TH1 y las células TH17 y reduce las respuestas proinflamatorias pacientes con EM (9,12,13,14).

1.5.5. Linfocitos T.

Después de ingresar al SNC, las células T autorreactivas pueden ser reactivadas en el SNC y conducir a la liberación de citocinas y quimiocinas, el reclutamiento de células inflamatorias adicionales y activación persistente de macrófagos que resultan

en pérdida de oligodendrocitos y daño a la mielina (3). Las células T efectoras proinflamatorias más ampliamente implicadas son las células T CD4 + que expresan IL-17 y las células T CD8 que pueden aumentar en la periferia y en el SNC , otros subconjuntos de células incluyen las que producen secreción de IFN γ y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) , las recaídas están mediadas principalmente por activaciones aberrantes, una posible causa de la activación aberrante es una insuficiencia en la función de las células T reguladoras. La activación aberrante de las células T en la EM requiere la presentación de antígeno a las células T por las células presentadoras de antígeno, se sospecha que los antígenos relacionados con la mielina están involucrados, sin embargo aún no hay consenso y algunos estudios han sugerido antígenos en la superficie de las células neuronales o gliales. Después de la activación en la periferia, las células inmunes regulan al alza las moléculas de la superficie celular, como los receptores de quimiocinas y las moléculas de adhesión, lo que permite una infiltración eficiente de los tejidos al SNC de las células T CD4 + (1,5,15).

1.5.6. Células gliales.

Las placas de esclerosis múltiple aguda muestran activación de astrocitos y microglia y a veces apoptosis de oligodendrocitos (12). La microglia se encuentra activa en las lesiones de la sustancia blanca pero están menos activadas en la materia gris, es importante destacar que la microglia juega un doble papel, ya sea mediando la inflamación o promoviendo la reparación mediante la eliminación de los restos de mielina, por otra parte la célula precursora de oligodendrocitos en pacientes con esclerosis múltiple a menudo se encuentran en el borde de la placa, y pueden diferenciarse en oligodendrocitos premielinizantes, pero no pueden envolver la mielina y pueden volverse disfuncionales incluso sin apoptosis, causando daño tisular por pérdida de soporte trófico a los axones. Por otra parte tenemos a los astrocitos, los cuales son un componente principal de la placa de esclerosis múltiple, los cuales pueden mejorar la inflamación al liberar moléculas efectoras y limitar el daño al absorber glutamato, van a proporcionar un soporte metabólico a los axones y mantener la barrera hematoencefálica (5,8).

1.5.7. Axón.

En las lesiones crónicamente desmielinizadas, los axones desnudos son vulnerables y pueden degenerar lentamente, esto se produce por múltiples mecanismos que incluyen transporte axonal deteriorado, disfunción mitocondrial y mayores demandas de energía relacionadas con la regulación positiva de los canales iónicos (5,8).

1.5.8. Remielinización y degeneración.

La remielinización es un mecanismo de recuperación clínica después de una recaída, este mecanismo va a producir las llamadas placas de sombra que se caracterizan por remielinización global, la cual es heterogénea y se limita al borde de las placas activas, y según el tipo de materia ya sea blanca o gris, se ha demostrado una remielinización del 40-50% de las lesiones de materia blanca y 90% de las lesiones de materia gris, a su vez esta difiere durante la historia natural de la enfermedad, donde la remielinización se observa con más frecuencia durante las primeras fases y es más escaso o ausente en EMPP y EMSP (1). De igual forma los axones se conservan en las primeras etapas de la enfermedad; y tras la progresión se desarrolla un daño axonal irreversible (2). Diferentes mecanismos en diferentes etapas de la EM podría conducir a la neurodegeneración como un fenómeno primario o secundario (1,8). Lo que determina la evolución a largo plazo de una lesión, es decir si la inflamación se resuelve, aumenta o si se remieliniza, no se entiende bien, sin embargo se conoce que en personas más jóvenes se modulan fuertemente los procesos regenerativos inmunomediados, lo que no está claro es si las lesiones pueden remielinizar años después de una lesión establecida (1,8).

1.6. Fenotipos de la enfermedad.

En 2014, el Comité Asesor Internacional sobre Ensayos Clínicos de EM publicó la clasificación de los subtipos clínicos de EM, esta clasificación toma en cuenta tres aspectos: toma en cuenta la actividad de la resonancia magnética, las recaídas clínicas e incluye la entidad del síndrome clínicamente aislado (SCA), y su objetivo es dar claridad a los subtipos de EM. La clasificación actual clasifica a los pacientes con EM en dos tipos, según se expone en la figura 1: recurrente-remitente (EMRR) o

EM progresiva, esta última a su vez se divide en progresiva primaria o progresiva secundaria, cada fenotipo se define como activo (clínica o radiológicamente) o inactivo.

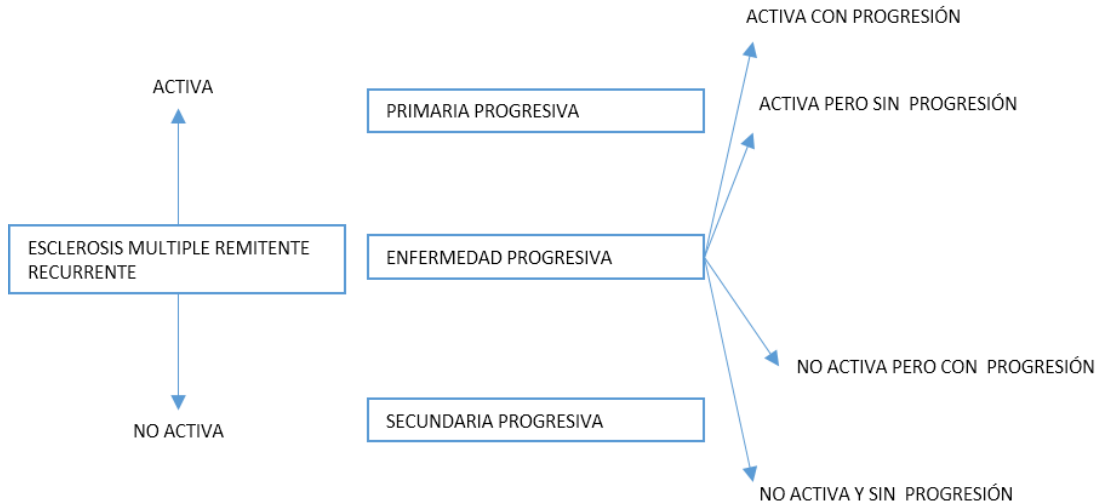


FIGURA 1.

FUENTE: McCarthy C, Thorpe J. Some recent advances in multiple sclerosis. J Neurol. 2016;263(9):1880–6.

Entre las recomendaciones del comité se encuentra que los pacientes con EM recurrente deben someterse a una evaluación clínica y una resonancia magnética cerebral al menos una vez al año, y si se encuentra evidencia clínica de actividad a nivel de médula espinal se solicitará una resonancia magnética anual de la médula espinal. Los pacientes con EM progresiva deben someterse a una evaluación clínica anual, además la enfermedad progresiva debe clasificarse como progresiva o no progresiva en el último año (12). Se considera tradicionalmente como una enfermedad de dos etapas, en relación a la inflamación y neurodegeneración con inflamación temprana, responsable de la enfermedad remitente-recurrente y neurodegeneración retrasada que causa progresión no recurrente, es decir, EM progresiva secundaria y primaria (1,2). La EM remitente recurrente (EMRR) es el fenotipo más común con un 85%, el subtipo PPEM se presenta igualmente en hombres y mujeres y tiende a ocurrir a una edad más avanzada (5). La EM progresiva secundaria generalmente se desarrolla entre 10 y 15 años después del

inicio de la EMRR, se ve EMPP en un 10 a un 15% de los pacientes que desarrollan un inicio insidioso, generalmente una mielopatía progresiva, sin recaídas definidas (2,3). La prevalencia y la gravedad de todas las manifestaciones clínicas previamente descritos son mayores en pacientes con EMPP y EMSP que en aquellos con EMRR (1).

1.7. Cuadro clínico.

La presentación clínica de la EM es heterogénea y depende de la ubicación de las lesiones desmielinizantes en el SNC. El espectro de la enfermedad presenta un amplio espectro, desde los casos prácticamente silentes hasta las formas fatales de desmielinización aguda, es por tanto la característica clínica más llamativa de la enfermedad es su gran variabilidad, a su vez la presentación de los signos y síntomas va a estar relacionada con la localización de las lesiones desmielinizantes (7). La EM generalmente se sospecha cuando una persona presenta un SCA, este síndrome puede ser mono o poli sintomático dependiendo de la ubicación de las lesiones, generalmente afecta los nervios ópticos (20%), el tronco encefálico (10% a 20%), o la médula espinal (40%) causando una neuritis óptica, un síndrome del tronco encefálico o un mielitis transversa incompleta, respectivamente, sin embargo, existen muchas otras presentaciones menos comunes (1,2,19). En la cohorte prospectiva más larga de pacientes con SCA , la tasa de conversión a EM clínicamente definida (EMCD) fue del 43% a los 5 años y del 63% a los 20 años (5). En el síndrome de la médula espinal, la presentación clínica más común, es sintomatología asociada con la aguda aparición de mielitis transversa parcial, típicamente con síntomas sensoriales consistentes con la participación del cordón dorso lateral (19). Los síntomas y signos clínicos de la EM resultan de la implicación del tronco encefálico , así como compromiso sensorial, motor, visual u otros que incluyen fatiga, espasticidad, inestabilidad de la marcha, el signo de Lhermitte, fenómeno de Uhthoff, retención e incontinencia urinaria con deterioro cognitivo (1,5). Aproximadamente 40-70% de los pacientes con EM tienen deterioro cognitivo que puede comenzar en las primeras fases de la enfermedad (20). Los síntomas cognitivos incluyen deterioro de la información, la memoria episódica, la atención, su

eficiencia de procesamiento de información y función ejecutiva, los trastornos del sueño se encuentran en hasta el 54% de los pacientes con EM y también podría promover la fatiga, se producen alteraciones afectivas en hasta dos tercios de pacientes, de los cuales la depresión es la manifestación más común (1). Los síntomas sensoriales son la primera manifestación clínica en hasta el 43% de los pacientes con EM y son principalmente causados por mielitis o síndromes del tronco encefálico, estos síntomas incluyen parestesia, el signo de Lhermitte, el deterioro de la vibración . sensación de posición articular y reducción del dolor, con ligera percepción táctil, se informa dolor en hasta el 43% de los pacientes y puede incluir neuralgia del trigémino, dolor disestésico, lumbalgia, dolor visceral y espasmos tónicos dolorosos. La extensión del esfínter y la disfunción sexual, a menudo es paralelo al grado de deficiencia motora en el final del curso de la enfermedad, que afecta al 34-99% de pacientes. Los síntomas urinarios incluyen urgencia e incontinencia urinaria, el estreñimiento es más común que la incontinencia fecal y los hombres a menudo tienen disfunción eréctil e impotencia. Las manifestaciones motoras son los síntomas iniciales en 30-40% de los pacientes y afectan a casi todos los pacientes durante el curso de la enfermedad, esto se caracterizan por signos piramidales paresia y espasticidad. Los síntomas del tronco encefálico y cerebeloso están presentes en hasta 70% de los pacientes con EM, que incluyen discapacidad en movimientos oculares como nistagmo, diplopía, esta última es la presentación más común del tronco encefálico debido a oftalmoplejía internuclear, que puede ser bilateral, aunque la diplopía puede resultar de una parálisis del sexto nervio, otros síntomas incluyen ataxia y desequilibrio de la marcha, dismetría, disartria y disfagia (1,20). Por su parte la neuritis óptica es el primer episodio neurológico en el 25% de los pacientes, aproximadamente el 70% de los pacientes con EM tienen neuritis óptica, durante el curso de la enfermedad, esta se caracteriza por una pérdida visual parcial o total en un ojo con un escotoma central, discromatopsia y dolor dentro de la órbita que empeora por el movimiento ocular, alcanza su punto máximo dentro unos días y comienza a recuperarse en pocas semanas. Hasta el 95% de los pacientes experimentan fatiga (1,20,21).

Por otra parte pueden existir episodios de disfunción neurológica llamados recaídas, estas se definen como un conjunto de síntomas neurológicos nuevos o recurrentes no asociados con alguna condición clínica como fiebre o infección que dure al menos 24 horas y que se puede acompañar por nuevos signos neurológicos confirmados por el examen neurológico, las recaídas están estrechamente relacionadas con la progresión de la enfermedad, tienen un inicio agudo o subagudo, que empeoran con los días o semanas, hasta alcanzar un pico de severidad dentro de 2-3 semanas y remiten en un grado variable, desde una resolución mínima hasta la recuperación completa, esto entre un periodo de 2 a 4 semanas después de alcanzar déficit máximo (1,2). La recuperación clínica general de las recaídas a menudo parece completa en la EM temprana, a medida que se pierde la reserva neuronal, la recuperación de las recaídas se vuelve incompleta y esto conduce a una discapacidad sostenida(1,2). Por cada ataque clínico, se observan aproximadamente 10 lesiones asintomáticas en la resonancia magnética (RM), la sintomatología es el resultado de una combinación de ubicación y tamaño (2).

1.8. Diagnóstico.

1.8.1. Criterios de diagnóstico.

El diagnóstico de EM sigue siendo clínico, sin embargo, existen enfermedades muy parecidas, por tanto se debe realizar un diagnóstico diferencial y excluirse mediante investigaciones paraclínicas donde se indique, el diagnóstico de EM se basa principalmente en criterios clínicos donde la aparición de dos o más episodios clínicamente distintos de disfunción del SNC con al menos una resolución parcial es suficiente para el diagnóstico de RREM.

La resonancia magnética puede apoyar, complementar o reemplazar algunos criterios clínicos debido a la sensibilidad y especificidad de esta modalidad de imagen demostrando lesiones desmielinizantes, así como diseminación en el espacio y diseminación en el tiempo. Los criterios originales han sido revisados culminando en la última revisión del diagnóstico de criterios de McDonald para esclerosis múltiple en la revisión de 2017 Tabla 3 (1,2,8,20).

	TABLA 3. LOS CRITERIOS REVISADOS DE MCDONALD 2017 PARA EL DIAGNÓSTICO DE EM
EM REMITENTE- RECURRENTE	<p>Al menos dos recaídas clínicas y evidencia clínica objetiva en el examen neurológico de al menos dos lesiones con ubicación anatómica distinta, o al menos dos recaídas clínicas y evidencia clínica objetiva de una lesión e historial claro de evidencia de una recaída previa que involucra una lesión en una ubicación anatómica distinta.</p>
	<p>Al menos dos recaídas clínicas y evidencia clínica objetiva de una lesión; Adicionalmente, diseminación en el espacio debe demostrarse por una segunda recaída clínica que implique una diferente sitio del SNC o mediante el uso de RM.^a</p> <p>Una recaída clínica y evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones; Además, la diseminación en el tiempo debe demostrarse mediante una segunda recaída clínica, o mediante el uso de RM ^b o demostración de OCB específicos del líquido cefalorraquídeo.</p>
	<p>Una recaída clínica y evidencia clínica objetiva de una lesión; además, DIS debe ser demostrado por una segunda recaída clínica que implique un sitio diferente del SNC o usando RM, mientras que DIT debe demostrarse por una segunda recaída clínica, o utilizando resonancia magnética o demostración de OCB específicos del líquido cefalorraquídeo</p>
EM Progresiva	<p>Curso de enfermedad caracterizado por progresión desde el inicio, 1 año de progresión de la discapacidad (determinada retrospectiva o prospectivamente) independiente de la recaída clínica y dos de los siguientes criterios:</p>
	<p>Una o más lesiones hiperintensas en T2 en al menos un área del cerebro característica de EM (periventricular, cortical y / o yuxtacortical o infratentorial)</p>

Dos o más lesiones T2-hiperintensas en la médula espinal sin distinción entre lesiones sintomáticas o asintomáticas

Demostración de OCB específicos del líquido cefalorraquídeo.

SNC, sistema nervioso central; OCB, banda oligoclonal. ^a Una o más lesiones T2-hiperintensas en al menos dos de cuatro áreas del SNC periventricular, yuxtacortical (combinando cortical o yuxtacortical) lesiones, lesiones infratentoriales y de la médula espinal, con la eliminación de la distinción entre lesiones sintomáticas y asintomáticas.

^b Presencia simultánea de lesiones que mejoran con gadolinio y lesiones no potenciadoras en cualquier momento, con la eliminación de la distinción entre lesiones sintomáticas y asintomáticas, o un nuevo aumento de T2-hiperintenso y / o lesión que se activa con gadolinio en la resonancia magnética de seguimiento con referencia a una exploración basal independientemente del momento de la resonancia magnética basal.

Fuente: Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. Nat Rev Dis Prim. 2018; Dec;4(1):43.

1.8.2. Laboratorio.

Los OCB (bandas oligoclonales) del tipo IgG están presentes en la mayoría de los pacientes con EM, y los tipo IgM están presentes en el 30%-40% de los pacientes. Estos OCB están formados por células plasmáticas generadas a partir de un número restringido de clones de células B que persisten dentro del SNC del mismo individuo , su presencia implica una respuesta inmune restringida en el SNC, la especificidad de las bandas oligoclonales para la esclerosis múltiple es pobre y las infecciones pueden causar el mismo patrón (8). El uso de OCB basales puede proporcionar evidencia de diseminación a tiempo, los hallazgos de líquido cefalorraquídeo que apoyan un diagnóstico de EM incluye un recuento normal, un nivel leve o elevado de glóbulos blancos y de proteínas, un aumento en el índice de inmunoglobulina G (IgG) y la presencia de OCB IgG específicos del líquido cefalorraquídeo (22).

1.8.3. Estudios de imagen.

1.8.3.1. Resonancia magnética.

Es la técnica diagnóstica y pronóstica más importante para evaluar la esclerosis múltiple, es actualmente la herramienta más relevante para el diagnóstico de EM y se incluye formalmente en el estudio diagnóstico de pacientes con SCA sugestivos de EM, muestra alta sensibilidad especificidad para diseminación de lesiones en el espacio y diseminación en el tiempo (4,8,23). La desmielinización inflamatoria es fácilmente visible en la resonancia magnética, al igual que los cambios en la barrera hematoencefálica, las imágenes tienen un doble propósito: pueden ayudar a confirmar el diagnóstico, pero también pueden excluir enfermedades parecidas a la EM cuando son interpretados por un neurorradiólogo experimentado (2). En el estudio de la EM, se consideran técnicas de imagen de RM convencionales: las secuencias ponderadas en T2 y contraste mejorado y secuencias ponderadas en T1(23). Tradicionalmente, la acumulación y recuento de lesiones junto con lesiones "activas" (aumento de gadolinio) se ha utilizado para estimar la actividad de la enfermedad; sin embargo, la correlación con los resultados a largo plazo es imperfecta, una RM anormal debido a la presencia de lesiones focales se observa en casi todos los pacientes con EM y en la mayoría de los pacientes con SCA. Las lesiones generalmente aparecen como imágenes ovoides, multifocales, de mayor señal en T2, estas lesiones comúnmente ubicadas en regiones periventricular, yuxtacorticales e infratentoriales del cerebro y en la médula espinal, donde la administración de agentes de contraste basados en gadolinio y la adquisición de las imágenes ponderadas en T1 posteriores al contraste permiten una mejora de la señal que subyace a las lesiones activas (1,4). En imágenes sagitales, las lesiones pueden aparecer como "dedos" que provienen de los bordes ventriculares y alcanzan la corona radiata, un realce nodular bien definido generalmente ocurre en lesiones agudas pequeñas, mientras que una apariencia de anillo puede estar presente en lesiones subagudas grandes, que tienen un mayor nivel de destrucción de tejidos y por lo tanto, tienden a resolverse más lentamente (4). Las Lesiones que persistentemente aparecen hipointensas en el contraste de T1 ponderado, las imágenes están asociadas con más daño tisular grave, esta hipointensidad sugiere desmielinización y pérdida axonal (1,5,20). La neurodegeneración en la esclerosis

múltiple se capta mejor en la resonancia magnética midiendo el tamaño del cerebro o la médula espinal (4,8,23). Las medidas de volumen cerebral se usan de manera rutinaria como marcadores sustitutos de eficacia en algunos ensayos clínicos donde se analizan un posible efecto protector de los tratamientos sobre la progresión de la atrofia cerebral (12). La atrofia cerebral que es detectable incluso en las primeras etapas de la enfermedad, se correlaciona con fatiga y deterioro cognitivo, además, se han observado hallazgos de resonancia magnética que son consistentes con la esclerosis múltiple en personas sanas que se sometieron a exploración para otros fines y se desarrolla esclerosis múltiple clínica en hasta el 50% de las personas con este llamado síndrome aislado radiológicamente, a veces con un curso progresivo primario (8,23). El papel de la resonancia magnética en el establecimiento del pronóstico y la respuesta al tratamiento es muy amplio (1,23). Pacientes con EM que continúan experimentando clínica o actividad de enfermedad radiológica a pesar de estar bajo tratamiento modificador de la enfermedad, se clasifican como no respondedores, identificar a los pacientes que no responderán a estos tratamientos, y hasta qué punto, sigue siendo un desafío sin resolver (23). Otro enfoque para predecir la respuesta al tratamiento es analizar las variables clínicas y radiológicas que ocurren después del inicio del tratamiento, una RM cerebral generalmente se realiza dentro de los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento y se hace una comparación con otra resonancia magnética cerebral realizada típicamente 12 meses después de comenzar el tratamiento (7,22). Se recomiendan imágenes en serie al menos anualmente para los primeros 5 años y seguimiento cercano (25). Los estudios longitudinales han revelado que las nuevas lesiones aparecen de 5 a 10 veces más frecuentemente que las recaídas clínicas, lo que indica que la EM es una enfermedad dinámica incluso en fases de remisión clínica (23). En particular, la resonancia magnética cerebral se ha utilizado para monitoreo de pacientes con EM tratados con natalizumab. La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) es una infección oportunista desarrollada durante el tratamiento con natalizumab (NTZ); la resonancia magnética cerebral representa la herramienta de detección más valiosa para su detección temprana, se recomienda cada 3 a 4 meses en pacientes con alto riesgo (es decir, virus seropositivo JC, tratamiento duración 18 meses) y una vez al

año en pacientes con bajo riesgo de LEMP (es decir, virus seronegativo JC), la detección de LEMP debe ser extendido a pacientes tratados con otros fármacos modificadores de la enfermedad (12). Las nuevas técnicas de resonancia magnética, incluidas las imágenes de transferencia de magnetización, las imágenes de tensor de difusión y la resonancia magnética funcional están proporcionando información sobre la enfermedad con anomalías generalizadas fuera del desarrollo de la lesión focal; sin embargo, estas técnicas aún no se encuentran en la práctica clínica habitual (2,5). Una innovación particularmente emocionante ha sido el uso de la tomografía de coherencia óptica para evaluar rápidamente la retina a una resolución de nivel de micras (8,22).

1.8.3.2. Potenciales evocados.

Incluyen los tipos sensorial (visual, somatosensorial y tronco encefálico auditivo) y los potenciales evocados motores, los cuales evalúan vías funcionalmente relevantes y pueden identificar clínicamente lesiones silenciosas en el SNC, que podrían perderse durante el examen clínico de rutina, a su vez pueden establecer diseminación en el espacio y demostrar una conducción lenta en pacientes con signos clínicos equívocos (1,2).

1.8.3.3. Nuevos biomarcadores.

Actualmente se están investigando varios biomarcadores nuevos en un intento por mejorar el diagnóstico y la monitorización de la EM, entre ellos, neurofilamentos, tomografía de coherencia óptica y medidas del daño de la materia gris está recibiendo la mayor atención (1).

1.9. Escala de EDSS.

Varias escalas cualitativas y semicuantitativas han sido propuestas para calificar las manifestaciones clínicas de EM. De estos la Escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) es la escala de aceptación clínica más ampliamente aceptada. La escala EDSS proporciona una calificación clínica ordinal va desde 0 (un examen neurológico completamente normal) a 10 (muerte por EM) y proporciona 8

mediciones de subescala (puntajes del sistema funcional) que incluyen los principales dominios funcionales afectados por EM, incluyendo piramidal, cerebeloso, tronco encefálico, sensorial, intestinal y vesical, dominios visuales, mentales y otros (2). La acumulación de discapacidad se cuantifica en la práctica clínica con el EDSS (19,26,27). Un sostenido empeoramiento, se refiere a un empeoramiento de la puntuación EDSS que persiste durante un período de tiempo especificado generalmente 3 o 6 meses, se sugiere usar el término "empeoramiento" para los pacientes con enfermedad recurrente (12).

1.10. Diagnóstico diferencial.

Los diagnósticos diferenciales incluyen contextualizar al paciente y asegurar el cumplimiento de los criterios diagnósticos ya sean clínicos o por imagen, pues distintas situaciones pueden plantearse, por ejemplo pueden observarse lesiones inespecíficas de la sustancia blanca en pacientes sin discapacidad neurológica y antecedentes de migraña, los diagnósticos diferenciales deben considerarse cuidadosamente como la neurosarcoidosis, trastornos donde una neuromielitis óptica o una infección como la tuberculosis pudiesen tener un alto índice de sospecha, el uso de terapia modificadora de la enfermedad puede causar un empeoramiento de esta última enfermedad. La EM puede coexistir con otras enfermedades autoinmunes, por lo que la presencia de estas no necesariamente excluye la EM y el cuadro clínico general debe considerarse cuidadosamente. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) es útil tanto para apoyar o argumentar en contra de un diagnóstico de EM, la síntesis del SNC de las bandas oligoclonales (OCB) ahora se puede utilizar para establecer la diseminación a tiempo (1,2,19).

1.11. Tratamiento.

No hay tratamiento curativo disponible para la EM, y la estrategia terapéutica actual está dirigida a reducir el riesgo de recaídas y potencialmente la progresión de la discapacidad (2,24,28) . La era del tratamiento para la EM comenzó en 1993, cuando el primer interferón estuvo disponible y en los últimos años se ha visto una gran expansión en las opciones terapéuticas para la EM, con 11 terapias modificadoras de

la enfermedad (TME) aprobadas por la Agencia Europea de Medicina (EMA) tanto en formulaciones inyectables como orales al principio de 2017, sin embargo dada la variedad de los mecanismos de acción, los requisitos de monitoreo y perfiles de riesgo junto con los existentes hacen que la medicina individualizada sea tarea compleja. Todavía existe controversia sobre el eficacia relativa de los medicamentos disponibles, sobre quién debería recibir terapia y el momento óptimo para comenzar (24,25). El tratamiento de la EM se puede dividir en terapias modificadoras de la enfermedad que tienden a ser específicas para la EM y terapias sintomáticas (2). En relación a las últimas guías a las personas con EM recién diagnosticada se deben ofrecer opciones de tratamiento específicas con TME, así como a las que presenten recaídas, enfatizar el hecho de que la administración de la TME son prescritas para reducir las recaídas (25).

1.11.1. Tratamientos modificadores de la enfermedad para EMRR

Para el tipo EMRR activa, se debe elegir entre la amplia gama de medicamentos disponibles (interferón beta-1b, interferón beta-1^a, glatiramer acetato, teriflunomida, dimetilfumarato, cladribina, fingolimod, daclizumab, natalizumab, ocrelizumab y alemtuzumab) la elección dependerá de su eficacia, características y comorbilidades del paciente, así como la gravedad, actividad de la enfermedad, perfil de seguridad y accesibilidad, se debe hacer un seguimiento anual en personas con EM y con TME. (24,25). La TME inyectable, como IFN β o glatiramer acetato, ha sido el principal tratamiento de primera línea opciones por dos décadas, tienen muy bajo riesgo de reacciones adversas graves a los medicamentos y tienen una efectividad clínica moderada. El creciente número de nuevas terapias modificadoras de la enfermedad aprobadas mejora la posibilidad de adaptar la terapia al paciente de forma individualizada, con respecto a la eficacia, aspectos de seguridad y preferencias. La estrategia de tratamiento actual dominante para EMRR, llamada terapia de escalada, está avalada por guías europeas y estadounidenses, la base de la terapia de escalada es comenzar con una TME segura pero moderadamente efectiva, y cambiar a otra TME de primera línea en pacientes con efectos adversos intolerables o a una TME eficaz (terapias de segunda o tercera línea) en aquellos con nuevas recaídas o

lesiones de resonancia magnética. En pacientes con enfermedad grave que no responde a la TME tradicional, el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas podría ser efectivo (1). Históricamente, los tratamientos han sido inmunosupresores o inmunomoduladores lo que significa que se requiere un tratamiento continuo para mantener la supresión de la inflamación. Las terapias de reconstitución inmunitaria se pueden administrar como cursos cortos, con el objetivo de producir acciones inmunológicas duraderas. Esto plantea la cuestión de si el tratamiento temprano puede prevenir la enfermedad clínicamente aparente (2). Los clínicos deben monitorear la actividad de la enfermedad de RM desde el inicio clínico de la enfermedad para detectar la acumulación de nuevas lesiones, se debe analizar el cambio de una TME a otro en personas con EM que han estado usando una TME por mucho tiempo, el suficiente para que el tratamiento surta efecto, cuando experimentan 1 o más recaídas, 2 lesiones nuevas detectadas por RM o aumento de la discapacidad en el examen durante un período de 1 año de uso de una TME (25). Se ha introducido otra estrategia conocida como terapia de inducción, se refiere a una fuerte inmunointervención que se inicia poco después de un diagnóstico confirmado en un paciente con factores pronósticos negativos (es decir, una mayor actividad de la enfermedad). Este enfoque permite una reducción rápida de la inflamación asociada a la enfermedad al eliminar los linfocitos T y B y las células mieloides y posiblemente cambiar hacia un restablecimiento del sistema inmunitario, que puede ser seguido por el uso de terapias menos agresivas, como de mantenimiento si es necesario (1).

La molécula CD20 se expresa en la mayoría de las células del linaje de linfocitos B desde las células B pre-B e inmaduras hasta los linfocitos B de memoria. Varios anticuerpos monoclonales dirigidos a CD20 pueden agotar las células B por mecanismos de citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos e inducción de apoptosis de células B (29). Se ha encontrado que los anticuerpos monoclonales anti-CD20 son agentes efectivos en el control de la actividad de la enfermedad y la recaída de EMRR. La terapia dirigida a células B en la EM ha sufrido un cambio profundo desde la demostración de que el agotamiento de los linfocitos B CD20 + tiene un impacto favorable en los parámetros

clínicos y de neuroimagen. Este agotamiento selectivo tiene un gran impacto "independiente de la secreción de anticuerpos", agota los precursores de células plasmáticas, reduciendo así la fuente de nuevas células plasmáticas secretoras de anticuerpos (28). Entre los anticuerpos anti-CD20 que pueden atacar a las células B maduras, se han informado efectos beneficiosos en el tipo EMRR con el anticuerpo monoclonal humanizado. El rituximab es un anticuerpo quimérico humano / ratón que contiene la región constante de IgG humana y las regiones variables de cadenas ligeras y pesadas murinas generadas contra el antígeno CD20. Además de eliminar las células B circulantes, el rituximab agota las células B del LCR, sin embargo, las citocinas CXCL y CCL19 disminuyeron, las cuales juegan un papel en la quimioatracción de linfocitos B y en la organización de los folículos linfoides (30). A su vez el rituximab es considerado como moderadamente seguro y clínicamente efectivo en EMRR, pero probablemente su eficacia aun no es precisa en el tipo EMPP (17,28,29). Según las guías se puede considerar el tratamiento con ocrelizumab para pacientes con EM primaria-progresiva (24,25). Se debe administrar alemtuzumab, fingolimod o natalizumab para personas con EM altamente activa, se puede recomendar azatioprina o cladribina para personas con formas recurrentes de EM que no tienen acceso a una TME aprobada (24). Uno o más ciclos de terapia de inducción se puede realizar, seguido de una posible terapia de reducción, se debe iniciar otro tratamiento de alta eficacia para prevenir la posible reactivación de la enfermedad (1). Un concepto reciente en el tratamiento de la EM es "no evidencia de actividad de la enfermedad", o NEDA. Esto se ha desarrollado a partir de la comprensión de que las recaídas clínicas son solo la punta del iceberg en términos de actividad de la enfermedad de la EM. La actividad inflamatoria continua por RM ocurre en exceso de recaídas clínicas, además, la atrofia cerebral puede progresar en ausencia de actividad manifiesta de enfermedad inflamatoria. La NEDA se define por parámetros clínicos (NEDA 1 y 2 en ausencia de recaídas y progresión de la enfermedad clínica), actividad inflamatoria de resonancia magnética (NEDA 3) y atrofia y biomarcadores de resonancia magnética (NEDA 4 y 5). En la práctica clínica, esto ha llevado a la escalada de tratamiento más temprano en la enfermedad con terapias altamente activas como primera línea (2).

Sin embargo, a pesar de los beneficios de la terapia de inducción, una razón importante para restringir el uso de una TME más eficaz, como los tratamientos de segunda o tercera línea, es su perfil de riesgo. La TME más reciente, suele tener una mejor tolerabilidad, pero están asociados con un mayor riesgo de efectos adversos graves, especialmente infecciones, estos efectos incluyen infecciones del tracto respiratorio y urinario, reactivación del virus del herpes y LEMP. En particular, la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEPM), que es una infección oportunista que afecta el cerebro debido al virus John Cunningham (VJC), se ha descrito en pacientes que recibieron tratamiento con natalizumab, dimetilfumarato y fingolimod. Los médicos deben analizar la posibilidad de cambiar a una TME con un menor riesgo de LEMP con las personas con EM que toman natalizumab que son o se vuelven positivas al anticuerpo VJC, especialmente con un índice superior a 0.9 mientras están en tratamiento (25). Además los fármacos más nuevos de la TME tienen una actividad inmunosupresora sustancial, que se ha sugerido para aumentar el riesgo de malignidad a largo plazo, aunque el riesgo exacto de esto todavía es incierto. El tratamiento con alemtuzumab se ha asociado con enfermedades autoinmunes. Además antes de comenzar una TME, los riesgos teratogénicos asociados con el tratamiento deben considerarse en las mujeres que planean un embarazo (1). De los tratamientos disponibles actualmente, el acetato de glatiramer es la única TME considerado seguro para usar durante el embarazo (25). Como la relación riesgo-beneficio de la terapia puede cambiar con el tiempo, también se necesitan estudios que aborden los contextos en los que se pueden suspender la TME de manera segura, incluso si las pautas actuales sugieren continuar con una TME si un paciente es estable y no muestra problemas de seguridad o tolerabilidad (1).

1.11.2. Tratamientos modificadores de la enfermedad para la enfermedad progresiva.

Los TME no puede prevenir el empeoramiento de la enfermedad en pacientes con EMPP y EMSP, por lo tanto, solo tiene como objetivo minimizar los síntomas y si es posible, mejorar la función (21). La mitoxantrona, fue aprobada por la Administración

de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA). Para EMSP en 2000, sin embargo, su uso está limitado por los efectos adversos cardiotóxicos y mutagénicos. Un estudio controlado con placebo con rituximab en EMPP en el que el riesgo de progresión de la discapacidad se redujo en pacientes más jóvenes con signos de inflamación activa en la exploración de resonancia magnética basal pareció dar resultados alentadores. Otro estudio más amplio donde se utilizó ocrelizumab se observó un efecto más beneficioso. En conjunto, los datos indican que la TME anti-CD20 como el ocrelizumab o rituximab debe considerarse, especialmente en pacientes con menor duración de la enfermedad y signos de inflamación activa en la resonancia magnética (1).

1.11.3. Interrupción de la terapia médica.

En las personas con EMRR que son estables con la TME y desean interrumpir la terapia, los médicos deben aconsejar a las personas sobre la necesidad de un seguimiento continuo y una reevaluación periódica sobre la decisión de suspender la TME (25).

1.11.4. Exacerbación y pseudoexacerbación.

El tratamiento más establecido para el tratamiento agudo de las recaídas de la EM son los corticoesteroides en dosis altas. Estos medicamentos están asociados con una recuperación funcional más rápida y protegen contra la aparición de déficits más graves en las primeras semanas después del tratamiento, pero sus beneficios a largo plazo son poco claros. Los protocolos actuales generalmente incluyen 3 a 5 días de metilprednisolona intravenosa con o sin disminución oral de prednisona (1,31).

1.12. Tratamientos sintomáticos.

Un impacto más significativo en la calidad de vida de los pacientes con esclerosis múltiple permanece a través del manejo significativo de los síntomas (31). Las terapias sintomáticas se refieren a productos farmacéuticos y terapias físicas que se dirigen a los síntomas que surgen como resultado del daño del SNC. En términos generales, estos tratamientos no son específicos de la EM, e incluyen

anticolinérgicos para la disfunción de la vejiga (que puede contribuir al deterioro cognitivo, que requiere un enfoque individualizado) y medicamentos para el dolor neuropático (generalmente antidepresivos tricíclicos o gabapentina y derivados). El tratamiento del deterioro cognitivo en la EM es complejo y se centra en evitar posibles contribuyentes. Varias terapias sintomáticas han sido autorizadas específicamente para la EM, estos incluyen fampridina para dificultades para caminar. Un aspecto importante relacionado con las terapias sintomáticas es el sueño, la prevalencia de las dificultades para dormir aumenta a medida que aumenta la duración de la enfermedad de EM, y la ansiedad, la depresión y la fatiga son más comunes en aquellos que informan falta de sueño (1,2,31).

1.13. Nuevas terapias médicas.

Parece que los anticuerpos monoclonales, en relación con otros enfoques, podrían ser utilizados a mediano plazo de forma más generalizada, una gran cantidad de investigación se ha desviado a este camino, la terapéutica por anticuerpos monoclonales ha conferido la oportunidad de abordar los mecanismos de patogénesis del sistema inmune, incluidos CD20 (rituximab), CD25 (daclizumab), CD52 (alemtuzumab) y VLA-4 (natalizumab). En cuanto a tales enfoques, el desafío para los médicos será reconocer el medicamento adecuado para los pacientes. En los últimos años, la evaluación de los anticuerpos monoclonales dirigidos a IL-17A y anti-LINGO-1 ha ganado atención y ha sido un enfoque futuro y emocionante en el tratamiento de pacientes con EM. A pesar de la eficacia aparentemente alta de estos nuevos medicamentos, los posibles efectos adversos de estos en la vigilancia inmunológica del SNC y el sistema inmunitario del huésped todavía no se conocen bien (32).

1.13.1. Terapia de células madre para EM.

La terapia ha ganado mucha credibilidad en los últimos años. La médula ósea contiene dos poblaciones de células madre, células madre mesenquimales (CMM) y células madre hematopoyéticas (CMH). Las CMM promueven el crecimiento y la diferenciación de CMH, como se ha comentado ,muchos modos nuevos de

tratamiento emplean la inmunosupresión como un método más eficaz que los métodos convencionales de manejo de pacientes. La aplicación de esta terapia para la EM requiere mucho más trabajo, aunque algunas vías de entrega y la seguridad de la terapia potencial pueden haberse abordado adecuadamente (32).

1.14. Pronóstico

Un tiempo promedio aproximado, según algunos estudios para el desarrollo de niveles de discapacidad irreversible compatible con puntaje de EDSS de 4, 6 y 7, corresponden a 8, 20 y 30 años, respectivamente. Por otra parte, existen estudios que comentan que una tasa de 3 o más brotes en los primeros 5 años se relaciona con un mal pronóstico (7). Un factor a considerar en el pronóstico, que aun se encuentra en debate está relacionado con el IMC, sin embargo en un estudio realizado por Castro K. y cols. del 2019 hallaron tras el seguimiento de pacientes con EM y con IMC altos una asociación entre un alto IMC y un peor curso de la enfermedad, tanto con respecto a la actividad de la enfermedad inflamatoria en curso como al nivel general de discapacidad clínica (33). Los factores clínicos que deben ser considerados para predecir cómo podría evolucionar la enfermedad son: edad, género, sintomatología con que inicia la enfermedad, número de brotes durante los primeros años, discapacidad alcanzada al comienzo de la enfermedad, duración del primer brote, las secuelas del mismo, intervalo entre los primeros brotes (7).

1.14.1. Calidad de vida, rehabilitación.

La esclerosis múltiple afecta la mayoría de los aspectos de la vida de los pacientes y sus familias. La afectación en los diversos aspectos de vida del paciente está relacionada con discapacidad física y se ve reflejado en sus relaciones laborales, sentimentales y demás interacciones sociales. En una revisión meta analítica de 33 estudios transversales, los pacientes con algún empleo se hallaban en rangos del 12% al 74%, con un promedio del 44% en todos los estudios (34). En una encuesta global de 2015 de 11.515 personas con EM, el 39% de los encuestados con EM informaron estar desempleados y el 21% de este grupo se quedó sin empleo a los 3 años posteriores al diagnóstico y el 34% en los 10 años siguientes (35). Por otra

parte en un estudio realizado por Landfeldt E. y cols. del 2018 cuyo objetivo fue estimar el impacto a largo plazo de la EM sobre el riesgo de divorcio, a un seguimiento medio de 10 años, los resultados mostraron que los hombres con EM tenían un riesgo 21% mayor de divorcio durante el seguimiento en comparación con los controles masculinos. Todo lo anterior demuestra las importantes repercusiones en múltiples esferas en la vida de los pacientes con EM (36).

La complejidad de la enfermedad, la dificultad para determinar el tratamiento adecuado y una amplia gama de síntomas requieren un enfoque integral para el paciente, que implicaría tanto el aspecto farmacológico como neuro rehabilitación. La fisioterapia, que es una parte integral de la rehabilitación, consiste en kinesiterapia, fisioterapia, masajes e hidroterapia. La fisioterapia en la esclerosis múltiple tiene como objetivo mejorar la movilidad a través de mecanismos de compensación que implican la activación de las capacidades y el comportamiento, lo que resulta en la recuperación del paciente (37). Todas las aplicaciones incluidas en fisioterapia, el programa de rehabilitación debe tener en cuenta la fase de la enfermedad, el grado de discapacidad y los déficits neurológicos. Por lo tanto, la terapia en el momento de la remisión se basa en el grado de discapacidad y los objetivos del tratamiento. A pesar de los avances en el manejo médico, la EM continúa teniendo una mayor carga de discapacidad sobre largos períodos de tiempo. Se recomienda mantener la funcionalidad y la reintegración social a largo plazo con rehabilitación multidisciplinaria, tanto en el hospital como en la comunidad (1,37,38).

1.15. Perspectivas de futuro.

Las nuevas terapias anti-CD20 representan una nueva modalidad terapéutica en el tratamiento de EMRR y EMPP, con resultados alentadores en el contexto clínico, se necesitará más estudio para determinar si los beneficios observados en los ensayos fundamentales podrían aumentar aún más con un tratamiento anterior; estos efectos traducen en una protección de la discapacidad a largo plazo tanto en formas recurrentes como progresivas de EM. Comprender los mecanismos por los que el agotamiento de las células B es tan efectivo en la EM también puede promover una mejor comprensión de la patogénesis de la EM. Monitorear y medir la seguridad a

largo plazo será esencial para ayudar a posicionar estas terapias dentro de las terapias disponibles para modificar la enfermedad de la EM (12).

1.2. Antecedentes específicos.

Salzer J, et al en el 2016 por medio de un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y multicéntrico a partir de la información del registro sueco de EM (disponible y revisado a partir de 2001) de los Hospitales Universitarios Umeå (hasta el 12 de abril de 2015), Sahlgrenska (Gotemburgo, hasta el 18 de abril de 2015) y Karolinska (Estocolmo, hasta el 24 de febrero de 2015) de 822 pacientes con diagnóstico de EM (557 remitente-recurrente, 67 progresiva primaria y 198 progresiva secundaria) bajo tratamiento con rituximab con un seguimiento medio de 23.1 (± 15.3) meses (38.1 % >24 meses), Salzer *et al.* encontraron que las tasas de recaída anualizadas fueron 0.044 (persistente-recurrente), 0.038 (progresiva secundaria) y 0.015 (progresiva primaria), con un 4.6 % de prevalencia de lesiones por RM. Asimismo, la mediana de la EDSS permaneció sin cambios en los pacientes con EM persistente-recurrente y aumentó en 0.5 y 1.0 en para las formas progresivas secundarias y primarias, respectivamente; sin embargo, ninguno de estos cambios fueron significativos ($p = 0.42, 0.10$ y 0.25 ; correspondientemente). Además, la mayoría de las complicaciones fueron leves y ningún paciente presentó leucoencefalopatía multifocal progresiva. Por lo que los autores concluyeron que los hallazgos de seguridad clínicos y de resonancia magnética en estos pacientes fueron similares a los informados en los ensayos controlados aleatorios previos sobre la terapia de reducción de linfocitos B en la EM (39).

De acuerdo con Yamout et al., en el 2018 a través de un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional desarrollado en el Centro Médico de Beirut, Líbano, con la información de 89 pacientes diagnosticados con EM (59 remitente-recurrente y 30 progresiva) en tratamiento con rituximab ≥ 3 meses atendidos entre marzo de 2008 a abril de 2018 encontraron que la tasa anualizada de recaída disminuyó significativamente, se disminuyó de 1.07 al inicio del estudio a 0.11 en los pacientes con EM remitente-recurrente ($p < 0.0001$) con un seguimiento medio de 22.2 (± 24.8) meses, el porcentaje de pacientes libres de nuevas lesiones por resonancia magnética aumentó del 18.6 % al 92.6 % en los pacientes con EM remitente-recurrente y del 43.3 % al 82 % en el grupo de EM progresiva y la media de la EDSS se mantuvo sin cambios en ambos grupos de pacientes. Asimismo, solo dos de los

pacientes (2.2 %) experimentaron efectos adversos graves que requirieron intervenciones quirúrgicas: pioderma gangrenoso vaginal con absceso perianal y fístula y un aumento en el tamaño de un meningioma y en ningún caso se detectó leucoencefalopatía multifocal progresiva, por lo que los autores concluyeron que el rituximab fue bien tolerado y efectivo para reducir la tasa de recaída y la progresión de la discapacidad en pacientes con EM recurrente-remitente y progresiva (40).

Allredge B., et. al en el 2018 , por medio de un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional realizado en la Clínica de Esclerosis Múltiple de la Universidad Estatal de Ohio, Estados Unidos, que incluyó a 64 pacientes con EM (23 remitente-recurrente, 17 progresiva y 24 con neuromielitis óptica) atendidos de enero de 2005 a octubre de 2016, bajo tratamiento con rituximab con una media de 2.9 años, encontraron que la media de la EDSS disminuyó significativamente para los pacientes con EM remitente-recurrente (-0.22, $p < 0.05$) y no mostró progresión en el resto de los pacientes. De igual manera, ninguno de los pacientes presentó efectos adversos graves y solo 1 paciente eligió suspender el rituximab debido a un evento adverso. Por lo que los autores concluyeron que el rituximab demostró una buena tolerabilidad y eficacia en casos de EM en sus formas recurrentes, progresivas y de neuromielitis óptica (41).

Finalmente, Zecca et al. en el 2019 por medio de un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y multicéntrico de 355 pacientes con EM (188 remitente-recurrente, 43 progresiva primaria y 124 progresiva secundaria) atendidos en 22 clínicas de EM italianas y una suiza bajo tratamiento con rituximab con una mediana de 1.9 (rango intercuartílico [RIC] 0.5–8.8 años) de enero de 2009 a mayo de 2019, Zecca et al. encontraron que la tasa de recaída anualizada disminuyó significativamente después del inicio de rituximab en los pacientes con EM persistente-recurrente (de 0.86 a 0.09, $p < 0.0001$) y en la EM secundaria progresiva (de 0.34 a 0.06, $p < 0.0001$), sin ser significativa en la EM primaria progresiva (de 0.12 a 0.07, $p = 0.45$). Sin embargo, después de 3 años desde el inicio de rituximab, la proporción de pacientes con una progresión confirmada, por medio de la EDSS, fue de 14.6 % en los pacientes con persistente-recurrente, 24.7 % en aquellos con EM secundaria progresiva y 41.5 % en EM primaria progresiva. No surgieron

problemas importantes de seguridad. Por medio de un análisis multivariado, el riesgo de progresión fue mayor para los pacientes con EM primaria progresiva en comparación con los pacientes con EM persistente-recurrente (cociente de riesgo (CR) 3.28, intervalo de confianza [IC] del 95 % 1.68–6.40, $p = 0.0005$) y para la EM secundaria progresiva en comparación a pacientes con estos últimos (CR 2.09, IC 95 % 1.17–3.74, $p = 0.013$). Sin reportarse complicaciones mayores, los autores concluyeron que el rituximab es útil en reducir la actividad de la EM con una buena seguridad (42).

A pesar de lo anterior, a la fecha, no existen estudios que evalúen la efectividad del rituximab sobre la progresión de la EM en pacientes latinoamericanos.

El objetivo general fue evaluar el estado de discapacidad por la escala EDSS en pacientes con EM bajo tratamiento con rituximab atendidos en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional “Manuel Ávila Camacho”.

Título del estudio	Autor	Diseño del estudio	N	Resultados	Conclusiones
Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy.	Salzer J, et. al, 2016	Retrospectivo , multicentrico observacional	822	Las tasas de recaída anualizadas fueron 0.044 (persistente-recurrente), 0.038 (progresiva secundaria) y 0.015 (progresiva primaria), con un 4.6 % de prevalencia de lesiones por RM. Asimismo, la mediana de la EDSS permaneció sin cambios en los pacientes con EM persistente-recurrente y aumentó en 0.5 y 1.0 en para las formas progresivas secundarias y primarias, respectivamente.	Los hallazgos de seguridad clínicos y de resonancia magnética en estos pacientes fueron similares a los informados en los ensayos controlados aleatorios previos sobre la terapia de reducción de linfocitos B en la EM.

Safety and Efficacy of Rituximab: Experience of a Single Multiple Sclerosis Center.	Allredge B., et al, 2018	Retrospectivo	64	Bajo tratamiento con rituximab con una media de 2.9 años, encontraron que la media de la EDSS disminuyó significativamente para los pacientes con EM remitente-recurrente (-0.22, p <0.05) y no mostró progresión en el resto de los pacientes.	Rituximab demostró una buena tolerabilidad y eficacia en casos de EM en sus formas recurrentes, progresivas y de neuromielitis óptica.
Safety and Efficacy of Rituximab in Multiple Sclerosis: A Retrospective Observational Study.	Yamout B., et al, 2018	Retrospectivo	89	La tasa anualizada de recaída disminuyó significativamente, se disminuyó de 1.07 al inicio del estudio a 0.11 en los pacientes con EM remitente-recurrente (p <0.0001) con un seguimiento medio de 22.2 (±24.8) meses.	El rituximab fue bien tolerado y efectivo para reducir la tasa de recaída y la progresión de la discapacidad en pacientes con EM recurrente-remitente y progresiva.
Treatment of multiple sclerosis with rituximab: A multicentric Italian–Swiss experience	Chiara Z., et al, 2019	Multicéntrico y retrospectivo	355	La tasa de recaída anualizada disminuyó significativamente después del inicio de rituximab en los pacientes con EM persistente-recurrente (de 0.86 a 0.09, p <0.0001) y en la EM secundaria progresiva (de 0.34 a 0.06, p <0.0001). Después de 3 años desde el inicio del rituximab, la proporción de pacientes con una progresión confirmada de EDSS fue del 14,6% en el grupo de EMRR, del 24,7% en el grupo de EMPS y del 41,5% en el grupo de EMPP.	El rituximab es útil en reducir la actividad de la EM con una buena seguridad.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurológica devastadora que se desarrolla generalmente a partir de la segunda y tercera década de la vida, es en estas edades en la cual el paciente se encuentra en una de las etapas de mayor desarrollo laboral y personal, momento decisivo para el cumplimiento de proyectos con repercusiones en su futuro de forma inmediata y tardía, a pesar de tener una baja prevalencia en México en comparación con otros países, el efecto sobre la calidad de vida de los pacientes trasciende hasta un grado de discapacidad total que hacen del paciente un individuo con total dependencia, es esta la importancia de la búsqueda incesante del desarrollo de terapias médicas que ofrezcan la posibilidad de una mejoría en calidad de vida de los pacientes. En la actualidad las instituciones de salud de México como el IMSS, en base a guías de práctica clínica validadas por diversos estudios y grupos de expertos a nivel mundial, han establecido pautas farmacológicas en el manejo de los pacientes con esclerosis múltiple, sin embargo los resultados a pesar de ser más alentadores en comparación de muchas décadas atrás distan de ser la terapia ideal por sus resultados clínicos, el estudio de nuevas terapias se encuentran en constante innovación e importantes avances se han desarrollado, entre estas terapias se encuentra el rituximab, este es un anticuerpo monoclonal quimérico, un fármaco biológico que cuenta con más de 20 años de ser aprobado y estar disponible en el mercado como tratamiento de ciertas enfermedades autoinmunitarias y algunos tipos de cáncer, asimismo, se utiliza ampliamente como una terapia off-label en la EM y en otras enfermedades neuroinmunológicas con resultados alentadores, a pesar de que el rituximab, ha mostrado mejores resultados clínicos con impacto en la calidad de vida de los pacientes en comparación con terapias convencionales, esto principalmente en población de origen anglosajón, el efecto del rituximab sobre la discapacidad en pacientes con EM, determinado por medio de la escala EDSS en población latinoamericana, en especial en población manejada en la UMAE del CMN “Manuel Ávila Camacho” no ha sido determinado.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la variación del estado de discapacidad determinada por la escala EDSS, en los pacientes con EM tratados con Rituximab?

3. JUSTIFICACIÓN.

La esclerosis múltiple es la enfermedad desmielinizante inflamatoria más frecuente del sistema nervioso central y sólo es superada por el traumatismo craneoencefálico como la principal causa de discapacidad neurológica adquirida en adultos jóvenes a nivel mundial. La EM representa una carga socioeconómica importante para el paciente y para la sociedad. El aumento de los costos de la atención médica y la disminución de la calidad de vida están asociados con la progresión de la enfermedad y la existencia de recaídas. La medición de los efectos clínicos de esta enfermedad, se hace a través de escalas de discapacidad, la más importante y ampliamente utilizada en los estudios clínicos de mayor relevancia realizados en las últimas décadas es la escala EDSS de Kurtzke. La terapia médica convencional incluye una serie de medicamentos que incluyen el uso de interferón, acetato de glatiramer que constituyen terapia farmacológica de primera línea según el uso de estrategia escalonada, la introducción de rituximab como otra opción terapéutica en la EM se ha considerado, en la estrategia de terapia escalonada se le coloca como un tratamiento de segunda y tercera línea, sin embargo, a través del concepto NEDA ("no evidencia de actividad de la enfermedad") se introduce un nuevo objetivo terapéutico en la práctica clínica, esto ha llevado a la escalada de tratamiento más temprano con rituximab , como una terapia altamente activa y de primera línea . Conocer el efecto de este medicamento en la discapacidad neurológica a través de la escala EDSS y cuales variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes podrían influir en su resultado, podría permitirnos proporcionar un esquema terapéutico dirigido y potencialmente seguro que brinde un impacto positivo y significativo sobre esta devastadora enfermedad.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, longitudinal, retrospectivo, unicéntrico y homodémico.

4.2. Pacientes.

El estudio selecciono a toda la población de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “General de División Manuel Ávila Camacho” del servicio de medicina interna/neurología con siguientes los criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, ambos sexos, diagnóstico confirmado de esclerosis múltiple de tipo de curso de remitente-recurrente, en tratamiento con rituximab por un mínimo 12 meses. Los criterios de exclusión fueron: pacientes embarazadas, en puerperio o lactancia, sujetos que no cuenten con la evaluación de la escala EDSS previa al inicio del tratamiento con rituximab y tras 12 meses de tratamiento con rituximab, uso concomitante de otros fármacos inmunosupresores y pacientes con expedientes clínicos incompletos. Los criterios de eliminación incluyo a pacientes que suspendieron o se les retiro el tratamiento con rituximab antes de los 12 meses, pacientes que dejaron de asistir a su seguimiento, y pacientes que fallecieron durante el seguimiento. El tipo de muestreo fue determinístico y el tamaño de la muestra a conveniencia de investigador.

4.3. Instrumentos

Los recursos humanos empleados fueron el personal que labora en el hospital de especialidades de Puebla CMN general de división Manuel Ávila Camacho que en este caso en relación al personal médico incluyo al tesista, asesor experto y asesor metodológico, por otra parte el personal técnico incluyo al personal del archivo clínico de la UMAE del CMN “Manuel Ávila Camacho”. Los recursos materiales incluyeron: expedientes clínicos, material bibliográfico recopilado, hojas de recolección de datos, base de datos ,papelería, computadora, impresora, paquete para análisis estadístico y material de oficina (varios). Los recursos financieros fueron los propios del tesista.

4.4. Procedimientos

El presente estudio se llevó a cabo por el servicio de Medicina Interna de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “General de División Manuel Ávila Camacho”, perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), la realización se hizo en un periodo comprendido del 1° de enero del 2020 hasta el 31 agosto del 2020. Los objetivos específicos fueron: identificar las principales características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio , identificar la presencia de antecedentes heredofamiliares, conocer el estado nutricional de los pacientes en relación al IMC, obtener el puntaje de la escala EDSS de los pacientes previo al inicio del tratamiento con rituximab, obtener el puntaje de la escala EDSS de los pacientes posterior a los 12 meses de tratamiento con rituximab, conocer la variación en el puntaje de la escala EDSS en los pacientes tras uso de rituximab por 12 meses, determinar la variación en el puntaje de la escala EDSS en los pacientes tras uso de rituximab por 12 meses en relación con edad menor y mayor de 40 años, con puntuación EDSS menor y mayor de 4 previo inicio de rituximab, con menos y más de 5 años de diagnóstico con y sin antecedente de terapia modificadora de la enfermedad y por último en relación con antecedente de tabaquismo y sobrepeso u obesidad.

Se acudió al archivo clínico en busca de los expedientes de los pacientes con diagnóstico confirmado de EM, que estén de acuerdo con los criterios de McDonald, a los cuales se les indicó un tratamiento, para esta enfermedad, con rituximab a la dosis estándar en que se administra para las enfermedades en que fue aprobado (375 mg/m² dividida en dos semanas y readministrada cada 6 a 12 meses). Se identificaron aquellos que cumplieron con los criterios de selección y se recabaron las principales características clínicas y sociodemográficas, junto con el puntaje de la escala EDSS previo al inicio del tratamiento de rituximab y tras 12 meses de haber iniciado tratamiento con esta terapia, se recolecto en formatos de captura de datos dicha información, se construyó una base de datos electrónica en hojas de cálculo de excel , con la información recolectada se analizó si existieron diferencias significativas en los puntajes con respecto al tiempo y la posible participación de

variables clínicas como edad, género, escolaridad, ocupación, estado civil, antecedentes heredofamiliares de EM, valoración nutricional por IMC, valor de EDSS, tiempo de administración con rituximab por 12 meses, edad al inicio de rituximab, EDSS al inicio de rituximab, tratamiento de primera línea, tiempo de diagnóstico, tabaquismo y EDSS en obesidad y sobrepeso.

4.5. Análisis estadístico.

Todos los datos fueron analizados utilizando el software SPSS® para Windows de IBM®, Estados Unidos). Se utilizó estadística descriptiva para los datos generales de la población en estudio y las características clínicas y sociodemográficas recabadas. Las variables cuantitativas se reportaron en media y desviación estándar. Para las variables cualitativas se hizo cálculo de porcentajes, proporciones y razones. Para la realización de la comparación de la escala EDSS tras administración de rituximab se utilizó la prueba de Wilcoxon.

En relación a las consideraciones éticas, este estudio no representó ningún riesgo para la salud, al tratarse de un estudio donde las intervenciones son inocuas. Los procedimientos se apegan a las normas éticas vigentes nacionales e internacionales, el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud, y a la declaración de Helsinki, realizada en la Asamblea Médica Mundial y su última enmienda. La base de datos existirá en una única copia resguardada por el investigador principal y será manejada con estricta confidencialidad. Asimismo, los investigadores declaran no poseer conflictos de intereses con los resultados del estudio.

5. RESULTADOS

El estudio se realizó en el servicio de neurología del Hospital de Especialidades General de División Manuel Ávila Camacho del IMSS Puebla, se incluyeron 22 pacientes con EM que cumplieron con todos los criterios de inclusión.

Características demográficas.

De los pacientes incluidos en el estudio se consideraron las siguientes variables demográficas: Edad, género, escolaridad, ocupación, estado civil, antecedentes heredofamiliares de EM y valoración nutricional por IMC.

Edad.

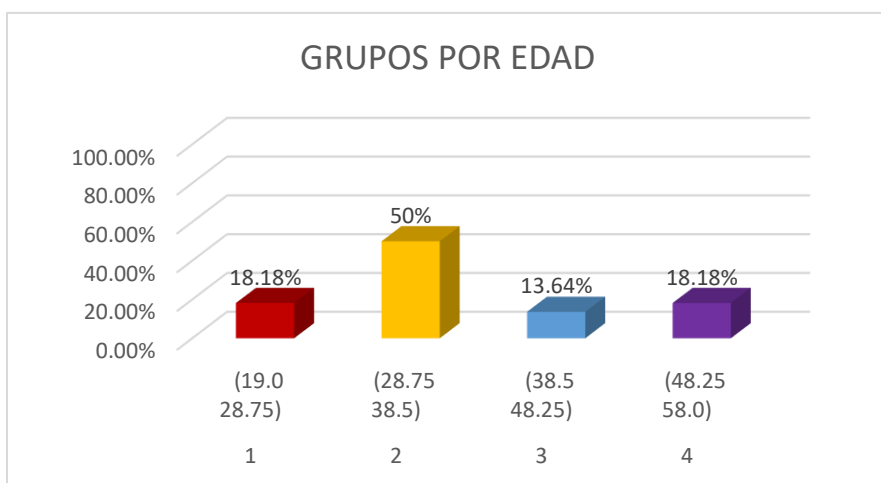
De los 22 pacientes incluidos en el estudio, el rango de edad fue de 19 a 58 años, con una media de 37.22 años, mediana de 37.22 años, con una desviación estándar (DE) de 10.7612, el mayor grupo de pacientes se encontró entre el 28.75 a 38.5 años, con un porcentaje del 50%.

Tabla 4. Edades de los pacientes incluidos en el estudio.

N	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Coficiente de variación	Mínimo	Máximo
22	37.22	35.5	115.8803	10.7612	28.9067	19	58

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Grafico 2. Distribución de edad de los pacientes incluidos en el estudio.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Género.

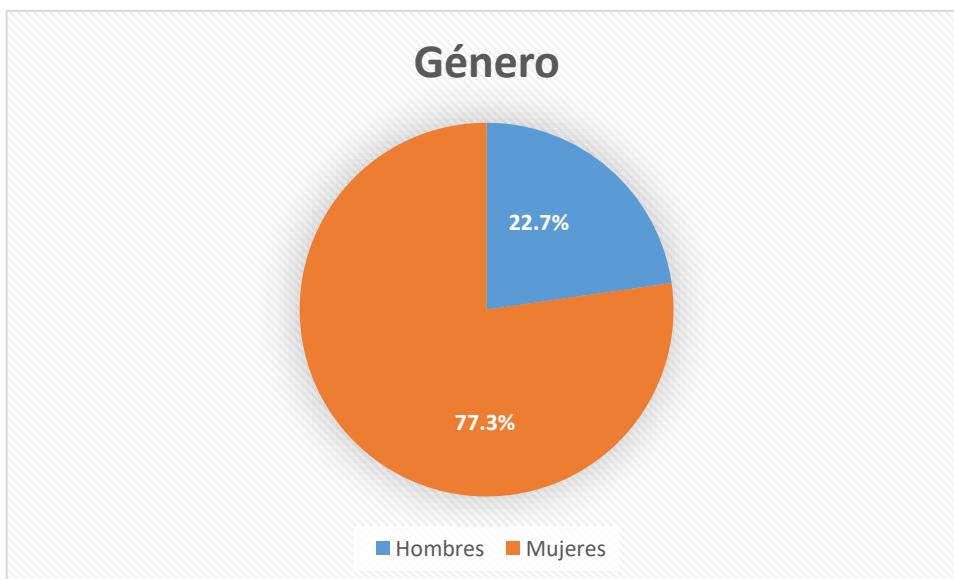
De los 22 pacientes incluidos en el estudio, 17 pacientes correspondieron al género femenino con un porcentaje de 77.3% y 5 pacientes al género masculino (22.7%).

Tabla 5. Género de los pacientes incluidos en el estudio

	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Error de cálculo	Error de intervalo de confianza
Mujeres	.773	77.3 %	.29	2.9	8.93	59.77<77.27 <94.77
Hombres	.227	22.7 %	3.4	34	8.93	5.22<22.72<40.22

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Grafico 3. Distribución porcentual del género de los pacientes en el estudio



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Escolaridad.

De los 22 pacientes incluidos en el estudio, 5 pacientes tenían escolaridad secundaria equivalente a un porcentaje de 22.7%, 2 pacientes con escolaridad de carrera técnica correspondiente a un porcentaje de 9.1 %, 8 pacientes con

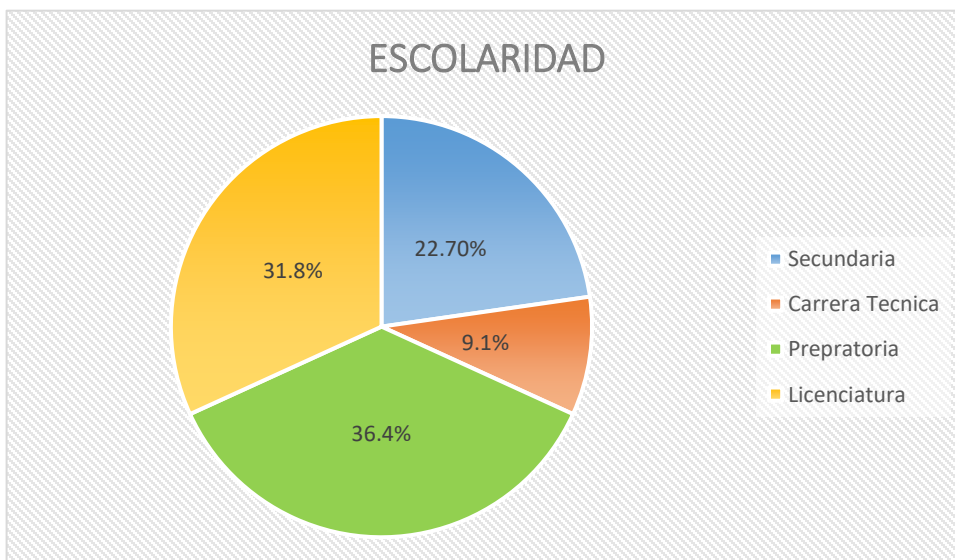
escolaridad de preparatoria con un porcentaje de 36.4%, y 7 pacientes con escolaridad de licenciatura con un porcentaje de 31.8% .

Tabla 5. Escolaridad de los pacientes en el estudio

	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Error de cálculo	Error de intervalo de confianza
Secundaria	.227	22.7 %	2.5 .625 .714	25 6.25 7.14	8.93	5.227<17.5<40.227
Carrera Técnica	.091	9.1%	.4 .25 .28	4 2.5 2.8	6.12	-2.9<9.09<21.08
Preparatoria	.364	36.4%	1.6 4 1.14	16 40 11.4	10.25	16.27<36.36<56.45
Licenciatura	.318	31.8%	1.4 3.5 .87	14 35 8.7	9.93	12.35<19.46<51.27

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Grafico 4. Distribución porcentual de la escolaridad de los pacientes



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Ocupación.

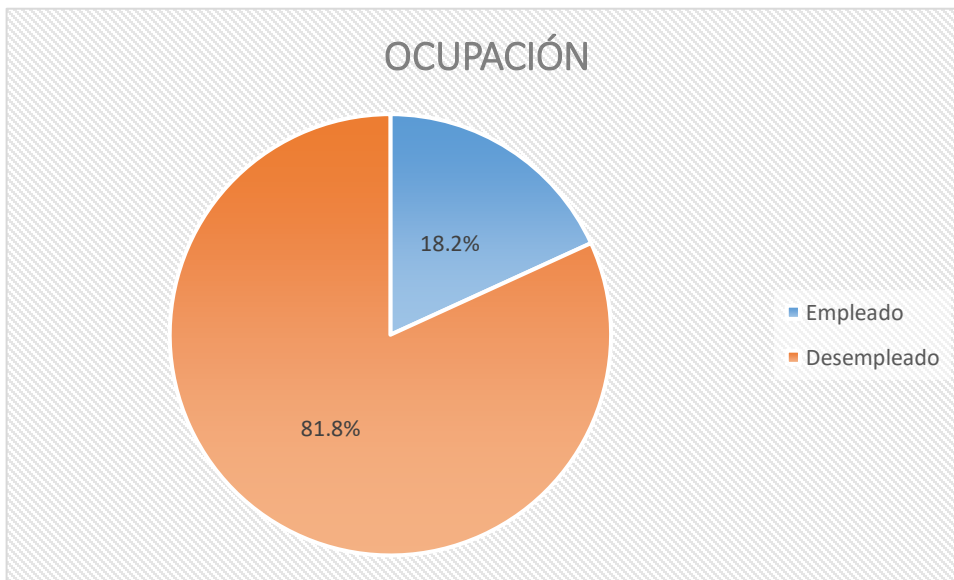
De los 22 pacientes con EM incluidos en el estudio, 4 pacientes se encontraban bajo condición de empleo con un 18.2% y 18 pacientes bajo condición de desempleo correspondiente a un 81.8%

Tabla 6. Ocupación de los pacientes del estudio

	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Error de cálculo	Error de intervalo de confianza
Empleado	.182	18.2 %	.2222	2.22	8.22	2.07<16.11<34.29
Desempleado	.818	81.8 %	4.5	45	8.22	65.7<81.81<97.92

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 5. Distribución porcentual de la ocupación de los pacientes



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Estado civil.

De los 22 pacientes con EM incluidos en el estudio, 10 pacientes se encontraban casados correspondientes a un porcentaje de 45.5%, 10 pacientes se encontraban

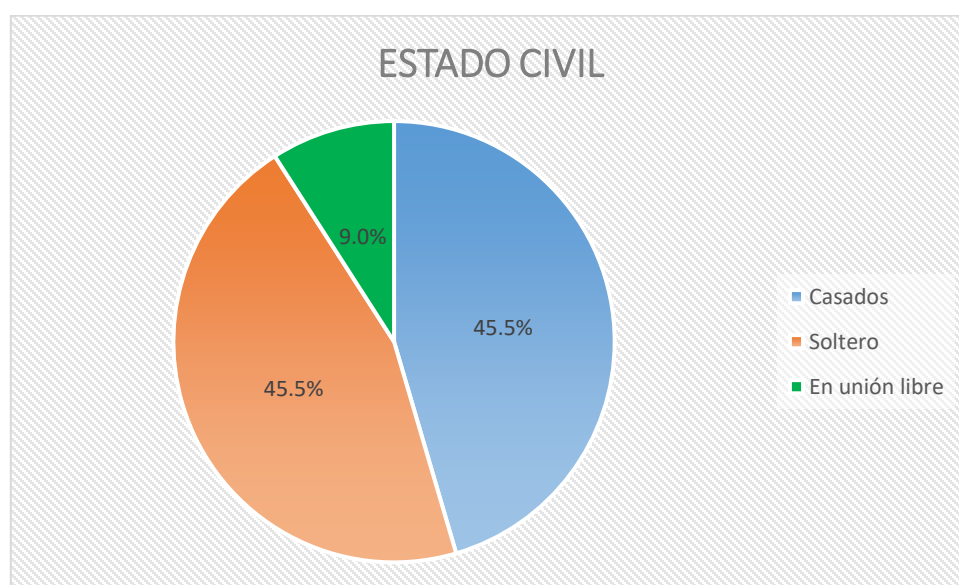
solteros equivalente a un porcentaje de 45.5% y 2 pacientes se encontraban en unión libre con un porcentaje de 9%

Tabla 7. Estado civil de los pacientes del estudio

	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	Error de cálculo	Error de intervalo de confianza
Casados	.455	45.5%	1 5	10 50	10.61	24.66<45.45<66.24
Soltero	.455	45.5%	1 5	10 50	10.61	24.66<45.45<66.24
En unión libre	.090	9 %	.2 .2	2 2	6.12	-2.9<9.09<21.08

Fuente: Hoja de recolección de datos

Grafico 6. Distribución porcentual del estado civil de los pacientes



Fuente: Hoja de recolección de datos

Antecedentes heredofamiliares.

De los 22 pacientes con EM incluidos en el estudio ninguno tenía antecedentes heredofamiliares de diagnóstico de esclerosis múltiple.

Valoración nutricional.

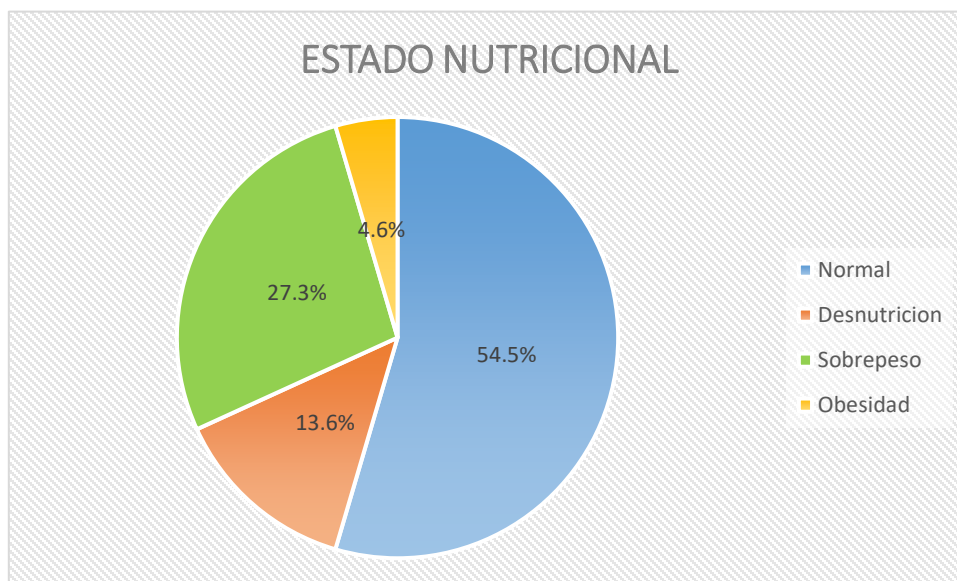
De los 22 pacientes con EMN incluidos en el estudio, la evaluación nutricional se realizó a base del cálculo del IMC, se encontró que 12 pacientes se hallaban con peso normal correspondiente a un porcentaje 54.5%, 6 pacientes se encontraban con sobrepeso correspondiente a un 27.3%, 3 pacientes se encontraban con desnutrición con un 13.6% y un paciente se encontraba con obesidad (4.6%).

Tabla 8. IMC de los pacientes del estudio

	N	Media	Mediana	Varianza	DE	CV	Min	Max
Normal	12	22.4192	22.5	1.40034	1.1846	5.2841	20.77	23.9
Desnutrición	3	19.01	19.2	0.8103	.9002	4.7352	18.03	19.8
Sobrepeso	6	26.53	26.55	0.2318	0.4815	1.8148	25.88	27.1
Obesidad	1	30.1	-	-	-	-	-	-

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Grafico 7. Distribución porcentual del estado nutricional de los pacientes



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Variables de estudio.

Puntaje de EDSS obtenido al inicio y tras finalizar 12 meses de tratamiento con rituximab.

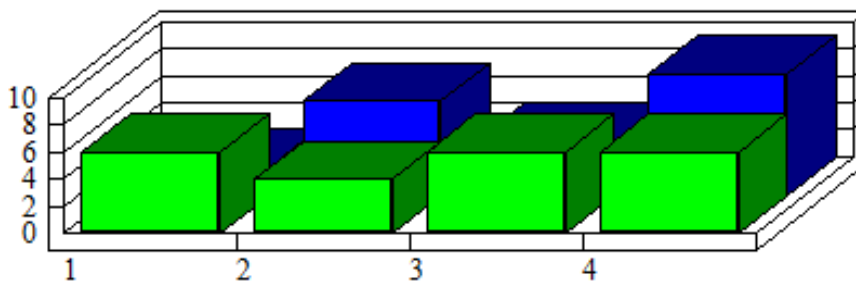
A los 22 pacientes con EM incluidos en el estudio se valoró el puntaje de EDSS al inicio y al finalizar los 12 meses de tratamiento con rituximab mediante prueba de Wilcoxon presentando una diferencia entre los dos puntajes de -0.38 con una $p < 0.0192$.

Tabla 9. Promedio del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento con rituximab en pacientes con esclerosis múltiple

	Promedio	Desviación estándar	Error estándar	N
EDSS inicial	4.8636	2.0306	0.4329	22
EDSS a 12 meses	4.4773	2.2439	0.4784	22

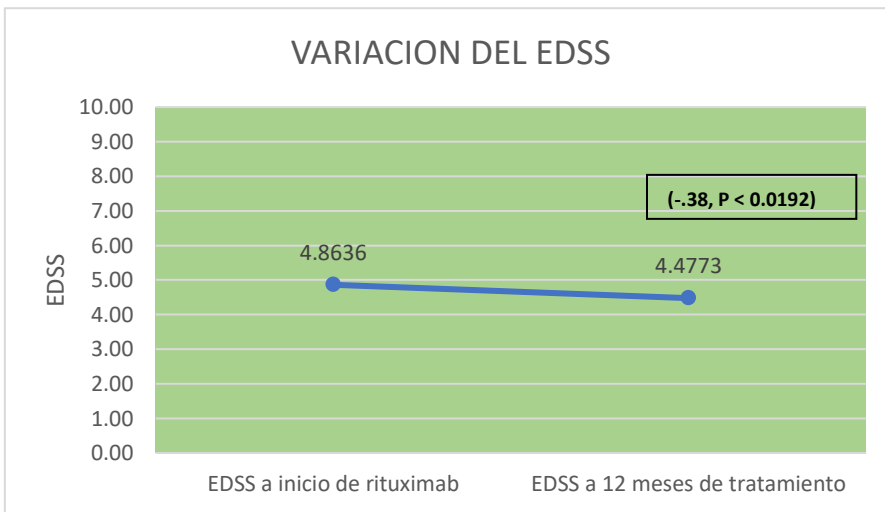
Fuente: Hoja de recolección de datos

Grafico 8. Diferencias de distribución del puntaje de EDSS tras 12 meses de tratamiento con rituximab en pacientes con esclerosis múltiple.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Grafico 9. Variación del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento con rituximab en pacientes con esclerosis múltiple



Fuente: Hoja de recolección de datos

Puntaje de EDSS obtenido al inicio y tras finalizar 12 meses de tratamiento con rituximab en pacientes con EM y edad mayor de 40 años al momento de inicio del tratamiento de rituximab.

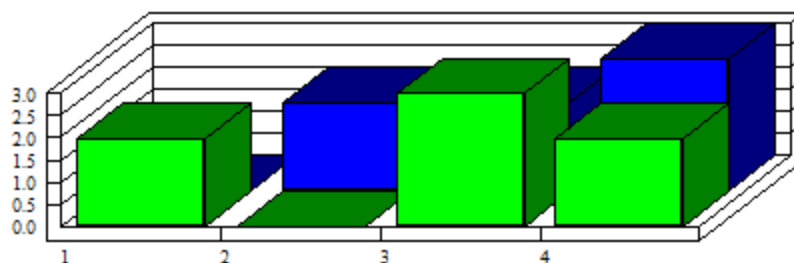
En relación a los pacientes con EM con edad mayor de 40 años correspondiente a un 31.8% de los paciente incluidos en el estudio, de los cuales se valoró el puntaje de EDSS al inicio y al finalizar los 12 meses de tratamiento con rituximab mediante prueba de Wilcoxon presentando una diferencia entre los dos puntajes de $- .78$ con una $p < 0.0796$.

Tabla 10. Promedio del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con edad mayor de 40 años

	Promedio	Desviación estándar	Error estándar	N
EDSS inicial	5.2857	1.6547	0.6254	7
EDSS a 12 meses	4.5	2.1794	0.8238	7

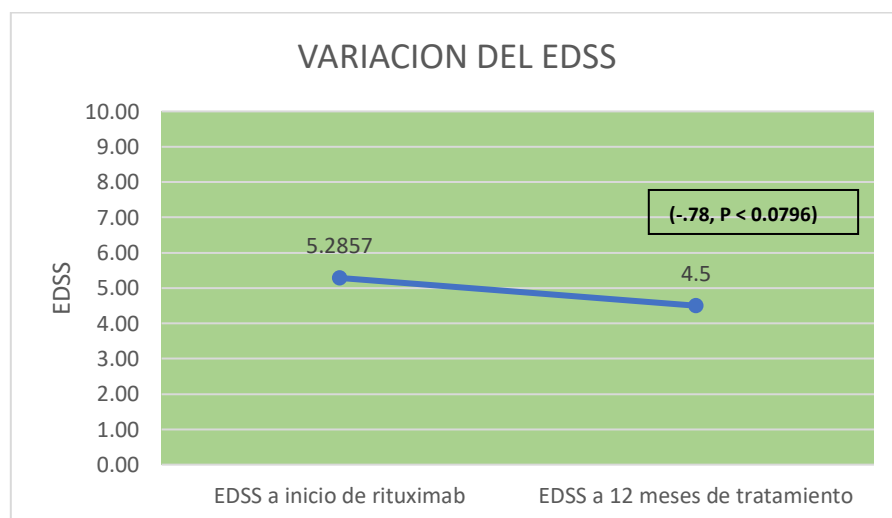
Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 10. Diferencias de distribución del puntaje de EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con edad mayor de 40 años.



Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 11. Variación del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con edad mayor de 40 años



Fuente: Hoja de recolección de datos

Puntaje de EDSS obtenido al inicio y tras finalizar 12 meses de tratamiento con rituximab en pacientes con EM y edad menor de 40 años al momento de inicio del tratamiento con rituximab.

En relación a los pacientes con EM con edad menor de 40 años correspondiente a un 68.2% de los paciente incluidos en el estudio, de los cuales se valoró el puntaje de EDSS al inicio y al finalizar los 12 meses de tratamiento con rituximab mediante

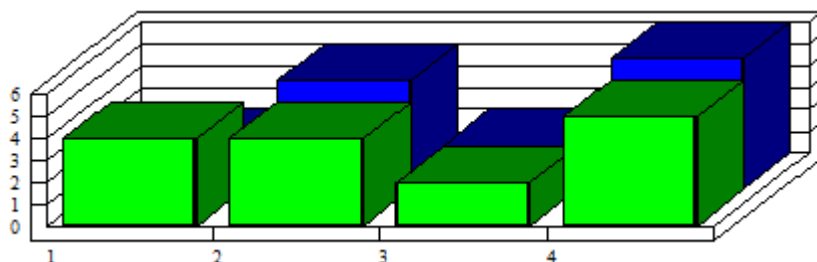
prueba de Wilcoxon presentando una diferencia entre los dos puntajes de -0.2 con una $p < 0.1235$.

Tabla 11. Promedio del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con edad menor de 40 años

	Promedio	Desviación estándar	Error estándar	N
EDSS inicial	4.6667	2.093	0.5704	15
EDSS a 12 meses	4.4667	2.3488	0.6064	15

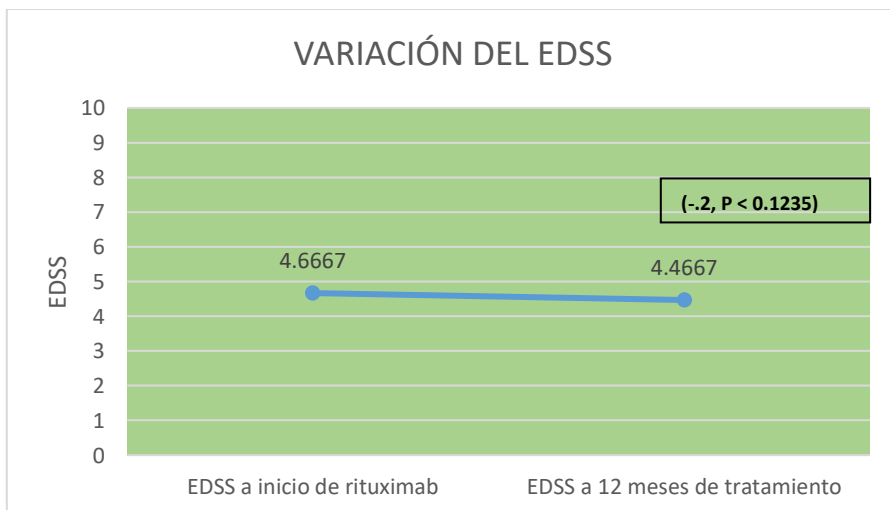
Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 12. Diferencias de distribución del puntaje de EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con edad menor de 40 años



Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 13. Variación del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con edad menor de 40 años



Fuente: Hoja de recolección de datos

Puntaje de EDSS obtenido al inicio y tras finalizar 12 meses de tratamiento con rituximab en pacientes con EDSS mayor de 4 al momento de inicio del tratamiento con rituximab.

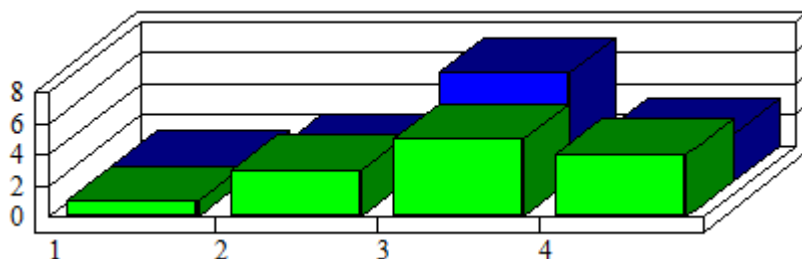
En relación a los pacientes con EM que tenían un EDSS mayor de 4 previo inicio de rituximab, correspondiente a un 59.1% de los pacientes incluidos en el estudio, de los cuales se valoró el puntaje de EDSS al inicio y al finalizar los 12 meses de tratamiento con rituximab mediante prueba de Wilcoxon presentando una diferencia entre los dos puntajes de $- .19$, con una $p < 0.2936$.

Tabla 12. Promedio del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con EDSS mayor de 4

	Promedio	Desviación estándar	Error estándar	N
EDSS al inicio	6.3077	0.9903	0.2747	13
EDSS a 12 meses	6.1154	1.0439	0.2895	13

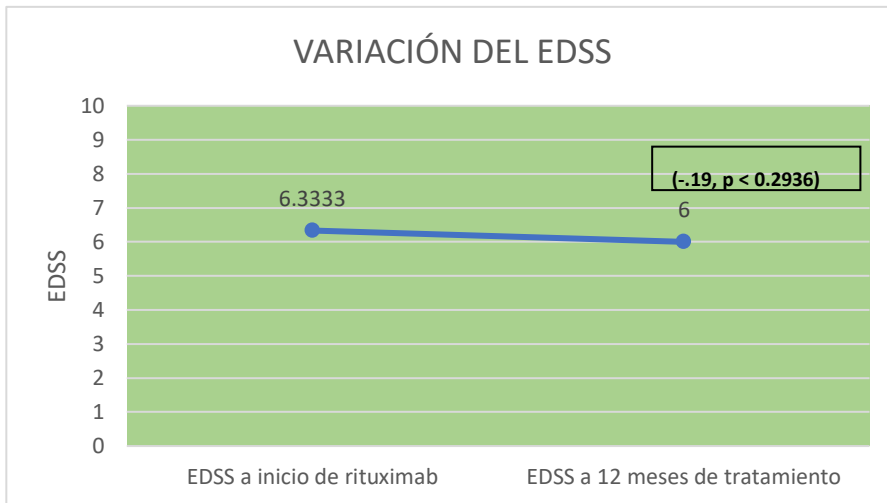
Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 14. Diferencias de distribución del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con EDSS mayor de 4



Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 15. Variación del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con EDSS mayor de 4.



Fuente: Hoja de recolección de datos

Puntaje de EDSS obtenido al inicio y tras finalizar 12 meses de tratamiento con rituximab en pacientes con EDSS menor de 4 al momento de inicio del tratamiento con rituximab.

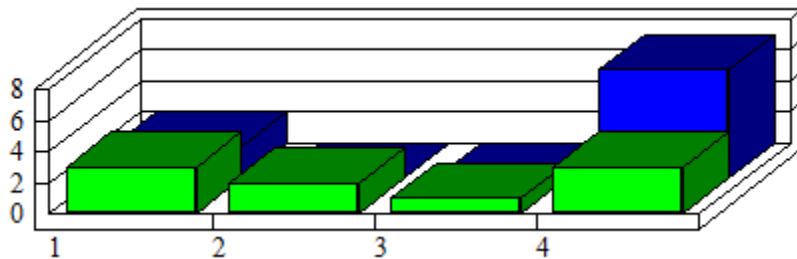
En relación a los pacientes con EM que tenían un EDSS menor de 4 previo inicio de rituximab, correspondiente a un 40.9% de los pacientes incluidos en el estudio, de los cuales se valoró el puntaje de EDSS al inicio y al finalizar los 12 meses de tratamiento con rituximab mediante prueba de Wilcoxon presentando una diferencia entre los dos puntajes de -0.66 , con una $p < 0.0431$.

Tabla 13. Promedio del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con EDSS menor de 4

	Promedio	Desviación estándar	Error estándar	N
EDSS inicial	2.7778	1.0341	0.3447	9
EDSS a 12 meses	2.1111	0.961	0.3203	9

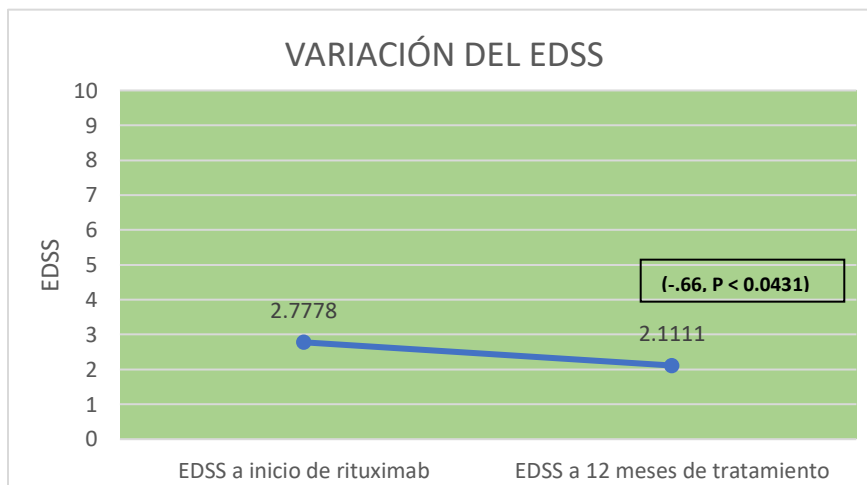
Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 16. Diferencias de distribución del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con EDSS menor de 4



Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 17. Variación del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con EDSS menor de 4.



Fuente: Hoja de recolección de datos

Puntaje de EDSS obtenido al inicio y tras finalizar 12 meses de tratamiento con rituximab en pacientes con esclerosis múltiple con diagnóstico mayor de 5 años.

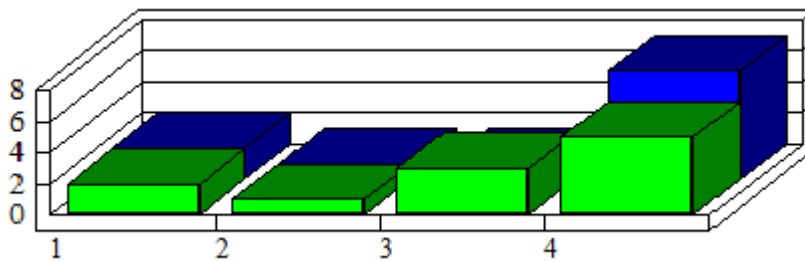
En relación a los pacientes con diagnóstico mayor de 5 años de EM correspondiente a un 50% de los pacientes incluidos en el estudio, de los cuales se valoró el puntaje de EDSS al inicio y al finalizar los 12 meses de tratamiento con rituximab mediante prueba de Wilcoxon presentando una diferencia entre los dos puntajes de $-.18$, con una $p < .02936$.

Tabla 14. Promedio del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con diagnostico mayor de 5 años.

	Promedio	Desviación estándar	Error estándar	N
EDSS con inicio de rituximab	5.7273	1.6335	0.4925	11
EDSS a 12 meses tratamiento	5.5455	2.8635	0.5619	11

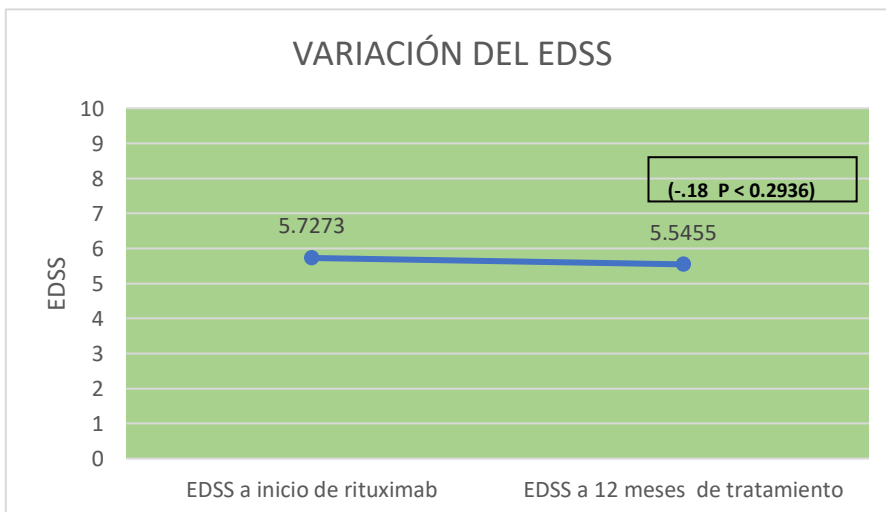
Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 18. Diferencias de distribución del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con diagnostico mayor de 5 años.



Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 19. Variación del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con diagnostico mayor de 5 años.



Fuente: Hoja de recolección de datos

Puntaje de EDSS obtenido al inicio y tras finalizar 12 meses de tratamiento con rituximab en pacientes con esclerosis múltiple con diagnóstico menor de 5 años.

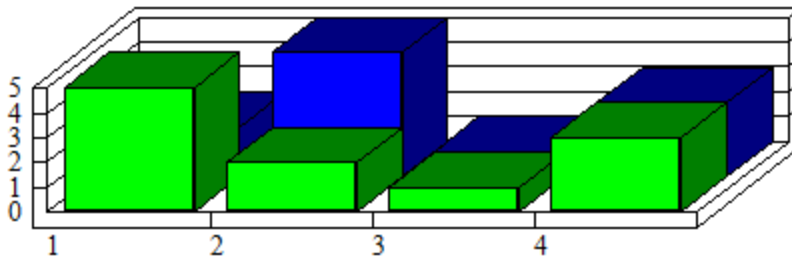
En relación a los pacientes con diagnóstico menor de 5 años de EM correspondiente a un 50% de los pacientes incluidos en el estudio, de los cuales se valoró el puntaje de EDSS al inicio y al finalizar los 12 meses de tratamiento con rituximab mediante prueba de Wilcoxon presentando una diferencia entre los dos puntajes de -0.59 , con una $p < 0.0431$.

Tabla 15. Promedio del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con diagnóstico menor de 5 años.

	Promedio	Desviación estándar	Error estándar	N
EDSS inicial	4	2.0857	0.6289	11
EDSS a 12 meses	3.4091	2.1426	0.646	11

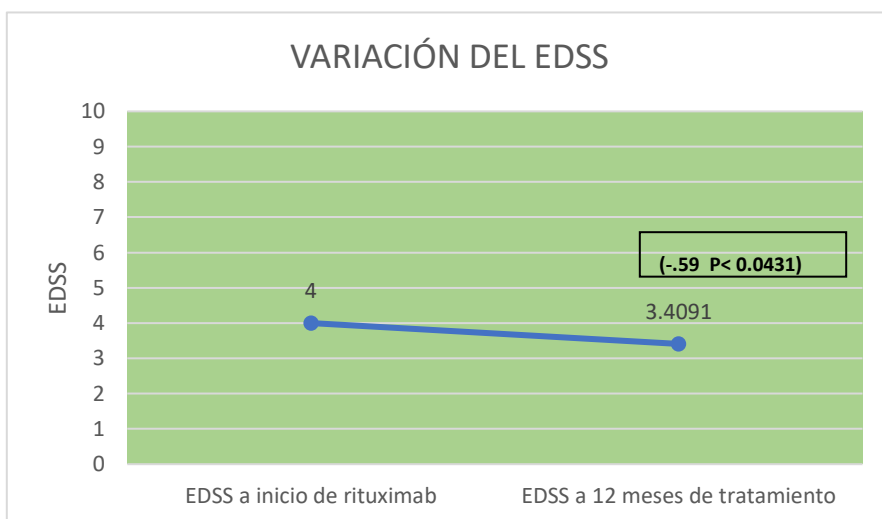
Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 20. Diferencias de distribución del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con diagnóstico menor de 5 años.



Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 21. Variación del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con diagnóstico menor de 5 años.



Fuente: Hoja de recolección de datos

Puntaje de EDSS obtenido al inicio y tras finalizar 12 meses de tratamiento con rituximab en pacientes con esclerosis múltiple con previo tratamiento médico modificador de la enfermedad.

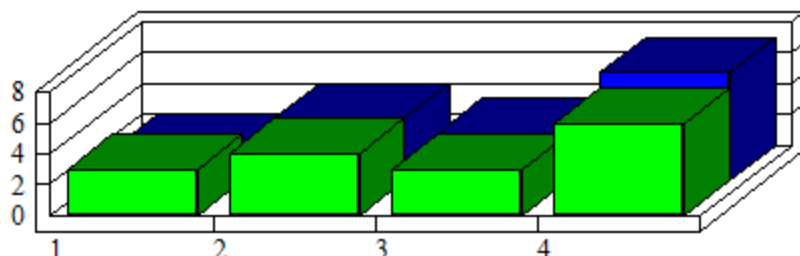
En relación a los pacientes con EM con antecedente de administración de terapia modificadora de la enfermedad, correspondiente a un 72.72% de los pacientes incluidos en el estudio, de los cuales se valoró el puntaje de EDSS al inicio y al finalizar los 12 meses de tratamiento con rituximab mediante prueba de Wilcoxon presentando una diferencia entre los dos puntajes de -0.21 , con una $p < 0.2936$.

Tabla 16. Promedio del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con tratamiento médico previo.

	Promedio	Desviación estándar	Error estándar	N
EDSS inicial	4.8438	2.1112	0.3447	16
EDSS a 12 meses	4.625	2.3417	0.3203	16

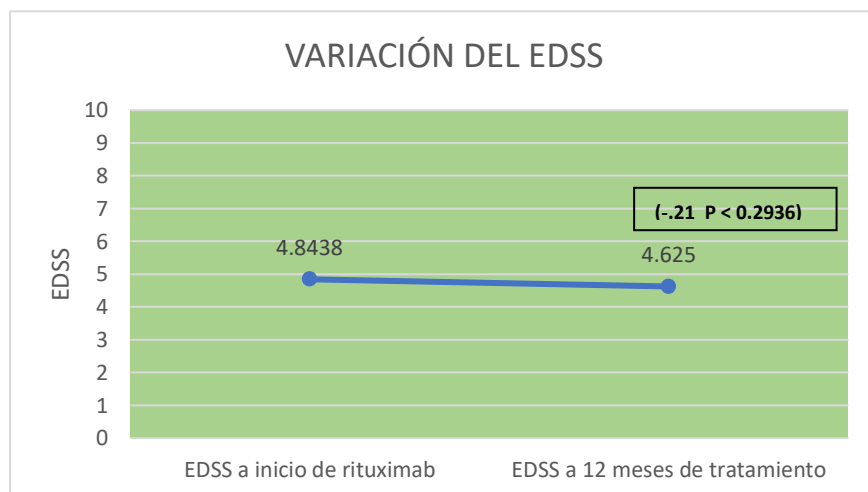
Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 22. Diferencias de distribución del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con tratamiento médico previo.



Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 23. Variación del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con tratamiento médico previo.



Fuente: Hoja de recolección de datos

Puntaje de EDSS obtenido al inicio y tras finalizar 12 meses de tratamiento con rituximab en pacientes con esclerosis múltiple sin previo tratamiento médico modificador de la enfermedad.

En relación a los pacientes con EM sin antecedente de administración de terapia modificadora de la enfermedad, correspondiente a un 27.28 % de los pacientes incluidos en el estudio, de los cuales se valoró el puntaje de EDSS al inicio y al

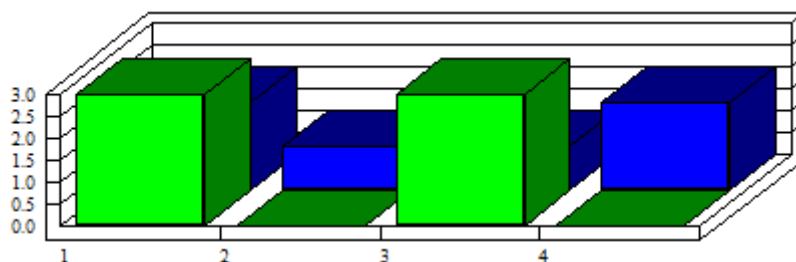
finalizar los 12 meses de tratamiento con rituximab mediante prueba de Wilcoxon presentando una diferencia entre los dos puntajes de $-.83$, con una $p < 0.0431$.

Tabla 17. Promedio del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes sin tratamiento médico previo.

	Promedio	Desviación estándar	Error Estándar	N
EDSS inicial	4.9167	1.9854	0.8105	6
EDSS a 12 meses	4.0833	2.1075	0.8604	6

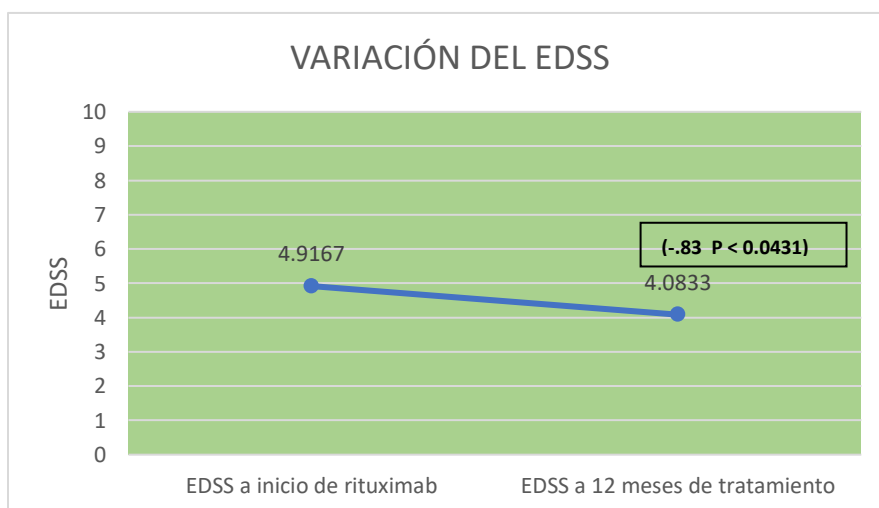
Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 24. Diferencias de distribución del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes sin tratamiento médico previo



Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 25. Variación del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes sin tratamiento médico previo



Fuente: Hoja de recolección de datos

Puntaje de EDSS obtenido al inicio y tras finalizar 12 meses de tratamiento con rituximab en pacientes con esclerosis múltiple y con antecedente de tabaquismo.

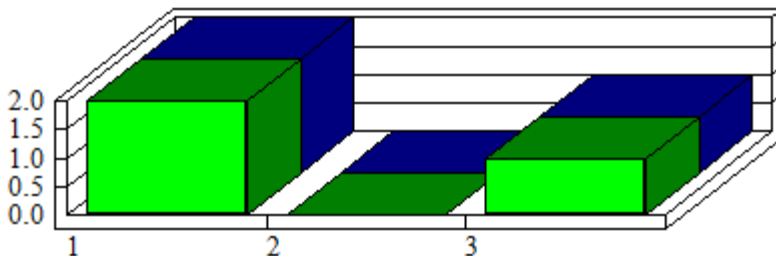
Se encontraron tres pacientes con antecedente de tabaquismo activo suspendido, correspondiente a un 13.63% de la población, de los cuales se valoró el puntaje de EDSS al inicio y al finalizar los 12 meses de tratamiento con rituximab mediante prueba de Wilcoxon presentando una diferencia entre los dos puntajes de $- .1$ con una $p < 0.1088$.

Tabla 18. Promedio del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con antecedente de tabaquismo.

	Promedio	Desviación estándar	Error estándar	N
EDSS inicial	4.6667	2.4664	1.424	3
EDSS a 12 meses	3.6667	2.0817	1.2019	3

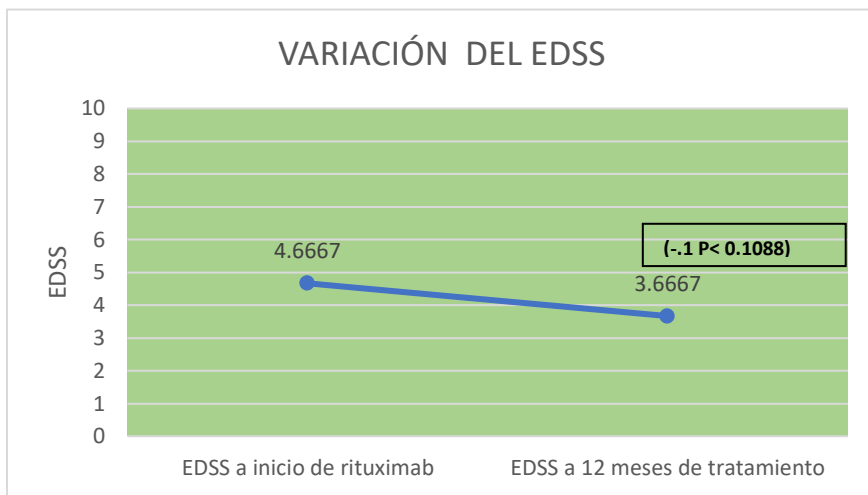
Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 26. Diferencias de distribución del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con antecedente de tabaquismo.



Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 27. Variación del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con antecedente de tabaquismo.



Fuente: Hoja de recolección de datos

Puntaje de EDSS obtenido al inicio y tras finalizar 12 meses de tratamiento con rituximab en pacientes con esclerosis múltiple con sobrepeso y obesidad.

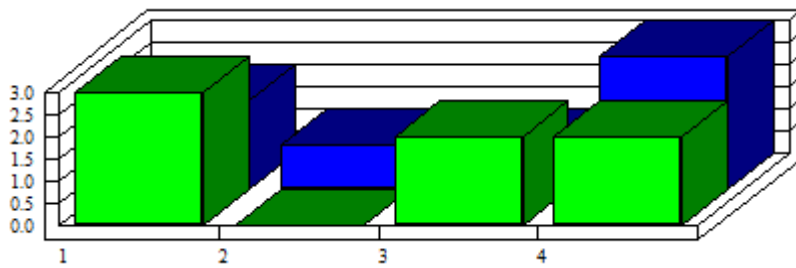
Para pacientes con obesidad y sobrepeso al diagnóstico, correspondiente a un 31.81 % de la población, de los cuales se valoró el puntaje de EDSS al inicio y al finalizar los 12 meses de tratamiento con rituximab mediante prueba de Wilcoxon presentando una diferencia entre los dos puntajes de - .42 con una $p < 0.1380$.

Tabla 19. Promedio del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con sobrepeso y obesidad

	Promedio	Desviación estándar	Error Estándar	N
EDSS inicial	5.2143	2.1381	0.8081	7
EDSS a 12 meses	4.7857	2.1575	0.8155	7

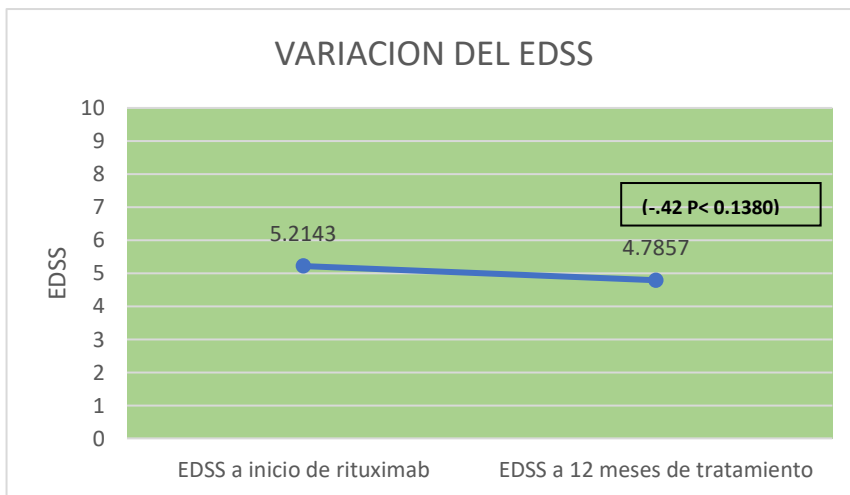
Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 28. Diferencias de distribución del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento con rituximab en pacientes con sobrepeso y obesidad.



Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfico 29. Variación del puntaje EDSS tras 12 meses de tratamiento en pacientes con sobrepeso y obesidad



Fuente: Hoja de recolección de datos

6. DISCUSIÓN

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurológica crónica desmielinizante con la capacidad de originar discapacidad funcional muy importante, el hecho de presentarse en edades muy tempranas constituye un efecto devastador para la actividades laborales, recreativas, familiares, interpersonales, que en su conjunto originan una afectación importante en la calidad de vida del paciente, dicho lo anterior, constituye una prioridad de ofrecer terapias médicas capaces de tener un impacto importante en la mejora de la calidad de vida del paciente.

El progresivo conocimiento de la fisiopatogenia de la enfermedad, junto con un mayor entendimiento de las bases inmunológicas que la involucran han dado las herramientas para el desarrollo de terapias farmacológicas que han podido mitigar en cierta forma los efectos de esta enfermedad, aún con los importantes avances médicos que se han logrado, se está lejos de una terapia farmacológica ideal equiparable a una cura. Los esfuerzos médicos han llevado al uso de terapias medicas a base de anticuerpos monoclonales con la finalidad de lograr un estado llamado NEDA, en este caso el rituximab, usado como una terapia off label, y que en relación a estudios extranjeros publicados ha ofrecido resultados alentadores. El impacto que ha tenido esta terapia ya implementada en la población no ha sido cuantificado de forma sistemática y la ausencia de estudios en México, fueron el fundamento de la realización de este estudio.

En cuanto a la edad de los 22 pacientes con EM, el mayor grupo de pacientes se encontró en edades de 28.75 a 38.5 años, con un porcentaje del 50% con una media de 37.22 años, desviación estándar de 10.7612, cifra muy similar reportada en el estudio de Yamout B., y cols. de 2018 ⁽³⁵⁾ con una media de 40 años \pm 12,3 años. El resultado de este estudio coincide con el grupo poblacional susceptible más frecuentemente afectado, en relación a la epidemiología de este trastorno.

En relación al género, de los 22 pacientes con EM incluidos en el estudio, 17 pacientes correspondieron al género femenino con un porcentaje de 77.3%. Similar al estudio de Alldredge B. y cols. del 2018 ⁽³⁶⁾ con un porcentaje femenino del 78% por encima del porcentaje mencionado en el estudio de Salzer J. y cols. del 2016 ⁽³⁴⁾ con un 69.5%. Los resultados del estudio realizado hubo predominio del género

femenino esto debido a que la bibliografía sobre epidemiología de este trastorno, la prevalencia es mucho mayor en el género femenino sobre el masculino.

En relación a la escolaridad, el mayor porcentaje se ubicó en escolaridad preparatoria con un 36.4%, si a esto sumamos el porcentaje de nivel licenciatura correspondiente a un porcentaje de 31.8 % ambos suman un 68.2%, lo que corresponde que más de la mitad los pacientes se encontraban en un nivel medio-superior de escolaridad, este resultado puede contrastar con un estudio realizado por Bjornevik K y cols. del 2016 ⁽⁹⁾ , con población de Noruega , como resultados se encontró que los participantes con un nivel de educación más alto tenían un riesgo de EM menor en comparación con aquellos con niveles de educación más bajos, considerando que en ese estudio el nivel de educación lo asociaron como un indicador de estatus socioeconómico, y establecieron que entre mayor es el nivel educativo correspondería un mayor nivel socioeconómico y que a su vez determinaría el predominio de ciertas conductas que constituirían un factor de riesgo para EM como tabaquismo, exposición al aire libre .En el estudio realizado como se mencionó, dos terceras partes de los pacientes se hallaban con escolaridad media-superior, en México considerar un nivel de educación media superior con un estatus económico alto.

Por otra parte en la variable de ocupación, 81.8% de la población se encontraba sin actividades económicas remuneradas y solo un 18.2% bajo condición de empleo, un resultado aún mayor que el encontrado en un estudio realizado por Dorstyn D y cols. del 2019 ⁽³⁴⁾ , en donde los pacientes con empleo se hallaban en rangos del 12% al 74%, con un promedio del 44%. El resultado del estudio realizado se explica por la diversidad de aspectos sociales, económicos, culturales.

Y en relación al estado civil 45.5% se encontraban casados y con el mismo porcentaje se encontraban solteros, otro 9% en unión libre. En un estudio realizado por Landfeldt E. y cols. del 2018 ⁽³⁶⁾ se estimó el impacto de la EM sobre el riesgo de divorcio, se mostró un riesgo mayor del 21% de predominio en hombres, en

comparación con los controles sanos .Asociar un estado civil como factor determinante de calidad de vida puede entrar en debate, sin embargo, las altas cifras en el porcentaje de pacientes en unión libre y solteros en el estudio realizado orienta a un deterioro en una faceta de las relaciones humanas de los pacientes con EM.

Con respecto a los antecedentes heredofamiliares en este estudio, ninguno de los pacientes tenía antecedente heredofamiliar de primer ni segundo grado, con diagnóstico de EM. En relación a bibliografía la EM no muestra ningún modo claro de herencia, la heredabilidad es poligénica sin embargo, el riesgo de EM entre los familiares de primer grado de pacientes con EM aumenta con respecto a la población general ⁽³⁾. En el estudio esto puede significar la implicación de otros factores de mayor peso de tipo ambiental, infeccioso e incluso alteraciones genéticas de novo involucrados en la génesis de la enfermedad en los pacientes del estudio.

En relación al estado nutricional, se realizó mediante el cálculo de IMC para posterior clasificación, el mayor porcentaje se ubicó en el grupo de peso normal con un valor de 54.5%, un 13.6% en rango de desnutrición, un 27.3% pacientes se hallaban en sobrepeso y 4.6% a obesidad, este mayor predominio de paciente con peso normal y que sumado al porcentaje de desnutrición suma más de dos tercios de los pacientes incluidos en el estudio ,esto se compara con un estudio realizado por Dardioti E. y cols. del 2019 ⁽¹¹⁾ donde se evaluó la asociación del IMC con el curso clínico de los pacientes con EM , se encontró un IMC medio más bajo en comparación con el grupo control de pacientes sanos, la explicación de ambos resultados se puede explicar por la misma discapacidad funcional progresiva y sus efectos ya comentados, lo que puede provocar mayor dependencia física para la ingesta de alimentos , además de todo esto se involucran aspectos como desarrollo de trastornos psicológicos, red familiar de apoyo, aspectos socio culturales, nivel socioeconómico, etc. Pero en general se puede explicar la presencia de múltiples factores que promueven la tendencia de una disminución de la ingesta de alimentos y con ello repercutir en el estado nutricional del paciente.

Con respecto al estudio realizado en la media del puntaje EDSS al inicio de administración de rituximab fue de 4.86. con desviación estándar de 2.06, cifra superior respecto a la reportada en el estudio de Salzer J. y cols. del 2016 ⁽³⁹⁾ con un puntaje de 2 y en el estudio de Yamout B., y cols. del 2018 ⁽⁴⁰⁾ con un puntaje de 2.25, pero una cifra similar a la reportada en el estudio de Zecca C. y cols. del 2019 ⁽⁴²⁾ con un puntaje de 4.5. Los resultados del estudio el puntaje en la escala EDSS de 4 es catalogada como discapacidad relativamente grave con riesgo de discapacidad irreversible.

En relación a la variación en el puntaje de la escala EDSS, de los 22 pacientes con EM incluidos en el estudio se valoró el puntaje de EDSS al inicio y al finalizar los 12 meses de tratamiento con rituximab presentando una diferencia entre los dos puntajes de -0.38 con una p significativa, el resultado mostró una disminución en el puntaje de la media del EDSS, por lo que se observa una disminución del estado de discapacidad tras administración de rituximab, este fue resultado similar al reportado en el estudio de Alldredge B. y cols. del 2018 ⁽⁴¹⁾ donde se observó una disminución de -0.22 ($p < 0.05$) en otros con reporte de sin progresión en la media del puntaje de EDSS tanto en el estudio Salzer J. y cols. del 2016 ⁽³⁴⁾ como en el estudio de Yamout B., y cols. del 2018 ⁽⁴⁰⁾. La inmunointervención ejercida por rituximab, parece intervenir en la historia natural de la enfermedad, al producir una inmuno-regulación disminuir el estado inflamatorio, así como ocasionar un probable alargamiento en la fase de neurodegeneración por lo que su uso como terapia de inducción para alcanzar un estado de no evidencia de actividad de la enfermedad llamado NEDA podría considerarse y de esta forma disminuir la discapacidad.

De acuerdo a los pacientes con EM con edad mayor de 40 años incluidos en el estudio, de los cuales se valoró el puntaje de EDSS al inicio y al finalizar los 12 meses de tratamiento con rituximab presentando una diferencia entre los dos puntajes de -0.78 con una p no significativa. El resultado podría ser fundamentado al conocer que una presentación de EM en pacientes mayores de 40 años se asocian

con una progresión de la discapacidad más rápida, no se encontraron estudios similares o diferentes referente a esta variable.

En relación a los pacientes con EM con edad menor de 40 años de los cuales se valoró el puntaje de EDSS al inicio y al finalizar los 12 meses de tratamiento con rituximab presentando una diferencia entre los dos puntajes de $-.2$ con una p no significativa. El resultado del estudio podría explicarse asumiendo que la edad menor de 40 años no sea un valor de corte absoluto que defina la anormalidad de un estado inmunológico y que favorezca la progresión de EM. No se encontraron estudios similares o diferentes a esta variable.

En relación a los pacientes con EM incluidos en el estudio que tenían un EDSS mayor de 4 previo a la aplicación de rituximab. Se valoró el puntaje de EDSS al inicio y al finalizar los 12 meses de tratamiento con rituximab presentando una diferencia entre los dos puntajes de $-.19$, con una p no significativa- El resultado del estudio podría estar en relación a que los pacientes con EDSS mayores de 4 se asocian a un mayor riesgo de discapacidad ya irreversible, además de los pacientes incluidos en el estudio con EDSS mayor de 4 un 69.20% de estos pacientes tenían más de 5 años de diagnóstico de EM, en estas fases de la enfermedad existe una desmielinización establecida con predominio de más placas inactivas y degeneración axonal, y en este contexto la acción del rituximab no tendría efecto para dicha fase. No se encontraron estudios referentes a esta variable.

En pacientes incluidos en el estudio con EM que tenían un EDSS menor de 4 previa administración de rituximab, se valoró el puntaje de EDSS al inicio y al finalizar los 12 meses de tratamiento con rituximab presentando una diferencia entre los dos puntajes de $-.66$, con una p significativa, indicando una menor discapacidad tras 12 meses de administración de rituximab, además los pacientes con EDSS menor de 4 incluidos en el estudio, un 77.78% tenía diagnóstico de EM de menos de 5 años. Para explicar estos resultados se debe señalar que es en los primeros años del padecimiento cuando el EDSS es aún menor y la tendencia a una reversibilidad de

la discapacidad es más favorable por una mayor frecuencia de remielinización, además es el momento en el cual la presencia de placas desmielinizantes activas y la participación de infiltrado de linfocitos T , B y macrófagos es mayor , el rituximab es una terapia inmunomoduladora que promueve una disminución significativa del proceso inflamatorio, por esto se comprende que en puntajes de EDSS más bajos en donde el estado inflamatorio es mayor y la desmielinización establecida es menor su acción farmacológica sea más eficaz. No se encontraron estudios similares o diferentes en relación a esta variable.

En los pacientes con diagnóstico mayor de 5 años de EM , el puntaje de EDSS al inicio y al finalizar los 12 meses de tratamiento con rituximab presentando una diferencia entre los dos puntajes de -0.18 , con una p no significativa, estos pacientes tenían un EDSS más de 4 (72.72%) antes de administrar rituximab, esto explica que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de más de 5 años ya tenían un EDDS equivalente a una discapacidad considerable, un EDSS mayor indica una desmielinización establecida mayor, esto produce que la recuperación de la discapacidad sea difícil, conociendo que la diana terapéutica del rituximab se encuentra en disminuir el estado inflamatorio y con ello disminuir la desmielinización, pero una vez ya establecida, el mecanismo del rituximab no incluye la capacidad de revertir estas lesiones. No se encontraron estudios similares o diferentes en relación a esta variable.

En pacientes con diagnóstico menor de 5 años de EM, se valoró el puntaje de EDSS al inicio y al finalizar los 12 meses de tratamiento con rituximab presentando una diferencia entre los dos puntajes de -0.59 , con una p significativa. El resultado mostró una reducción en la media del puntaje de EDSS con significancia estadística tras la administración de 12 meses con rituximab, lo que indica una disminución de la discapacidad. De los pacientes incluidos en el estudio con EM y con menos de 5 años de diagnóstico un 72.72% de los pacientes tenía un EDSS menor de 4, esto explica el beneficio que se obtuvo al implementar una terapia con rituximab cuando la presencia de placas de desmielinización activa e infiltrado linfocitario es mayor y la

capacidad de reemielinización se encuentra presente o con ello la regresión de discapacidad. No se encontraron estudios similares o diferentes en relación a esta variable.

En pacientes con EM con antecedente de administración de terapia modificadora de la enfermedad, el puntaje de EDSS al inicio y al finalizar los 12 meses de tratamiento con rituximab presentaron una diferencia entre los dos puntajes de $-.21$, con una p no significativa, de los pacientes incluidos en el estudio con EM con antecedente de previa terapia modificadora de la enfermedad un 62.5% de los pacientes tenía un EDSS mayor de 4 y un 56.25% tenía un diagnóstico de EM mayor de 5 años, esto podría explicar que la mayor parte de los pacientes a los que ya se había administrado una terapia modificadora de la enfermedad previo administración de rituximab se encontraban con un EDSS elevado y una mayor evolución de la enfermedad, por lo que en estas condiciones en relación a la patología, existe como ya se comentó mayor desmielinización establecida con lesiones no activas, predominio de macrófagos, lesión de oligodendrocitos y la fuerte inmunointervención ejercida del rituximab no tendría el suficiente efecto. No se encontraron estudios diferentes o similares referentes a esta variable.

En pacientes con EM sin antecedente de administración de terapia modificadora de la enfermedad, el puntaje de EDSS al inicio y al finalizar los 12 meses de tratamiento con rituximab presentó una diferencia entre los dos puntajes de $-.83$, con una p significativa, de los pacientes incluidos en el estudio con EM sin antecedente previo de terapia modificadora de la enfermedad, un 50% de los pacientes tenía un EDSS menor de 4 y un 66.67% tenía un diagnóstico menor de 5 años, por lo que se observa que la mitad de los pacientes sin antecedente de previa terapia modificadora de la enfermedad administrada tenían un EDSS favorable y más de la mitad tenía una menor evolución de la enfermedad, por lo que el efecto del rituximab pudo ser más favorable en estas circunstancias donde la discapacidad aun no era grave y el tiempo de la enfermedad no era prolongado. No se encontraron estudios similares o diferentes referentes a esta variable.

En relación a antecedente de tabaquismo, se valoró el puntaje de EDSS al inicio y al finalizar los 12 meses de tratamiento con rituximab presentando una diferencia entre los dos puntajes de $- .1$ con una p no significativa. Se conoce al tabaquismo como un factor de posible riesgo para adquirir EM, sin embargo, su influencia sobre el curso de la enfermedad no está descrito. De los pacientes que se incluyeron en el estudio solo un 13.63% tenía antecedente de tabaquismo, por lo que la muestra pudo haber sido insuficiente para concluir un resultado. Referente a esta variable no se encontraron estudios similares o diferentes.

En pacientes con obesidad y sobrepeso al diagnóstico, se valoró el puntaje de EDSS al inicio y al finalizar los 12 meses de tratamiento con rituximab mediante prueba de Wilcoxon presentando una diferencia entre los dos puntajes de $- .42$ con una p no significativa, por lo que al parecer la terapia con rituximab no favoreció a este grupo de pacientes, este resultado se asemeja a un estudio realizado por Castro K. y cols. del 2019 ⁽³³⁾ donde hallaron una asociación entre un alto IMC y un peor curso de la enfermedad en relación a la discapacidad clínica y la actividad inflamatoria. Un IMC alto está relacionado con afectación en el curso de la EM, aun no se conocen los mecanismo exactos de esta asociación, se postulan teorías respecto a un estado proinflamatorio crónico basal que pudiese predisponer para la aparición de EM o bien afectar el curso de la enfermedad con niveles altos detectados de recuentos de monocitos, al parecer el uso de rituximab no mostró beneficio en este grupo de pacientes, al no tener claro el mecanismo fisiopatogénico por el cual la obesidad predispone a un peor curso de la enfermedad, no se podrá definir si el rituximab es una herramienta terapéutica eficaz en estos casos.

Tras la realización de este estudio surgen las siguientes interrogantes: ¿Cuál será el comportamiento del valor de la escala EDSS a mayor tiempo de administración como 2, 3 y 4 años?, ¿Qué efectos secundarios aparecerán en nuestra población conforme el tiempo de administración de esta terapia sea mayor?, ¿Qué relación clínico-radiológica existirá tras administración de rituximab a largo plazo?, ¿Existe

superioridad del uso de rituximab en comparación con el resto de terapia modificadora de la enfermedad convencional en pacientes con puntuaciones de la escala EDSS menores?.

El estudio cuenta con limitaciones, al tratarse de un estudio observacional, retrospectivo, al haber realizado una revisión de expedientes clínicos para la obtención del puntaje de EDSS y demás variables, dependemos de la valoración clínica realizada de los médicos evaluadores para la obtención de la escala EDSS y del correcto llenado de dichos expedientes. Otra limitación es el tiempo de administración de rituximab, el cual es un periodo corto, pero esto es debido al poco tiempo de haber iniciado terapia de rituximab para esclerosis múltiple en nuestra unidad. Se propone continuar con el seguimiento de los pacientes con administración de rituximab para valoración de su puntaje EDSS a largo plazo, revisar la presencia de los efectos secundarios, realizar comparaciones contra terapias modificadoras de la enfermedad convencionales en pacientes con puntuaciones de la escala EDSS menores de 4 y evaluar la eficacia del rituximab mediante el objetivo de un NEDA.

7. CONCLUSIONES.

- La media de edad correspondió a 37.22 años, el mayor grupo de pacientes se encontró en el rango de los 28.75 a 38.5 años, con un porcentaje del 50%.
- El género predominante fue el femenino correspondiente a un porcentaje de 77.3%
- En relación a escolaridad el mayor porcentaje correspondió a nivel de preparatoria con un valor del 36.4%.
- Los pacientes se encontraban en situación de desempleo en un 81.8%.
- Con respecto al estado civil el 45.5% se hallaban casados y el mismo porcentaje fueron solteros.
- En relación con la valoración nutricional el 54.5 % de los pacientes se encontraba con peso normal.
- La media del puntaje en la escala EDSS al inicio administración de rituximab fue de 4.8636.
- La media del puntaje en la escala EDSS tras administración de rituximab por 12 meses fue de 4.4773.
- En pacientes con EM el puntaje de EDSS al inicio y al finalizar los 12 meses de tratamiento con rituximab presento una diferencia de $- .38$ con una p significativa, se muestra de esta forma una disminución de la discapacidad tras la utilización de rituximab, por tanto parece ser una opción terapéutica para disminuir la discapacidad de estos pacientes.
- En relación al puntaje de EDSS obtenido al inicio y tras finalizar 12 meses de tratamiento con rituximab en pacientes con EM y edad mayor de 40 años al inicio del tratamiento, presento una diferencia entre los dos puntajes de $- .78$ con una p no significativa .
- En el puntaje de EDSS obtenido al inicio y tras finalizar 12 meses de tratamiento con rituximab en pacientes con EM y edad menor de 40 años al inicio del tratamiento, se presentó una diferencia entre los dos puntajes de $- .2$ con una p no significativa.
- En el puntaje de EDSS obtenido al inicio y tras finalizar 12 meses de tratamiento con rituximab en pacientes con EM y EDSS mayor de 4 al inicio

del tratamiento, se presentó una diferencia entre los dos puntajes de -0.19 , con una p sin significancia estadística, sin disminución en el puntaje EDSS.

- En el puntaje de EDSS obtenido al inicio y tras finalizar 12 meses de tratamiento con rituximab en pacientes con EM y EDSS menor de 4 al inicio del tratamiento, se presentó una diferencia entre los dos puntajes de -0.66 , con una p con significancia estadística, se muestra de esta forma una disminución de la discapacidad tras utilización de rituximab, por tanto parece ser una opción terapéutica para disminuir la discapacidad en este subgrupo de pacientes en donde el puntaje EDSS es bajo.
- En el puntaje de EDSS obtenido al inicio y tras finalizar 12 meses de tratamiento con rituximab en pacientes con EM con diagnóstico mayor de 5 años, se presentó una diferencia entre los dos puntajes de -0.18 , con una p no significativa, sin disminución en el puntaje EDSS.
- En el puntaje de EDSS obtenido al inicio y tras finalizar 12 meses de tratamiento con rituximab en pacientes con EM con diagnóstico menor de 5 años, se presentó una diferencia entre los dos puntajes de -0.59 , con una p con significancia estadística, se muestra de esta forma una disminución de la discapacidad tras la utilización de rituximab, por tanto parece ser una opción terapéutica para disminuir la discapacidad en este subgrupo de pacientes en donde el tiempo de evolución de la enfermedad es aún corto y la probabilidad de que un valor de EDSS sea menor.
- En el puntaje de EDSS obtenido al inicio y tras finalizar 12 meses de tratamiento con rituximab en pacientes con esclerosis múltiple con tratamiento médico modificador de la enfermedad previo, se presentó una diferencia entre los dos puntajes de -0.21 , con una p no significativa, sin disminución en el puntaje EDSS.

- En el puntaje de EDSS obtenido al inicio y tras finalizar 12 meses de tratamiento con rituximab en pacientes con esclerosis múltiple sin tratamiento médico modificador de la enfermedad previo presentando una diferencia entre los dos puntajes de -0.83 , con una p con significancia estadística, se muestra de esta forma una disminución de la discapacidad tras utilización de rituximab.
- En el puntaje de EDSS obtenido al inicio y tras finalizar 12 meses de tratamiento con rituximab en pacientes con EM y con antecedente de tabaquismo, se presentó una diferencia entre los dos puntajes de -1 con una p no significativa, sin disminución en el puntaje EDSS.
- Puntaje de EDSS obtenido al inicio y tras finalizar 12 meses de tratamiento con rituximab en pacientes con EM con sobrepeso y obesidad, se presentó una diferencia entre los dos puntajes de -0.42 con una p sin significancia estadística, sin disminución en el puntaje EDSS.
- El estudio realizado mostró que con el uso de rituximab en pacientes con esclerosis múltiple en población mexicana, se presentó una reducción en la media del puntaje de EDSS, lo cual significa una reducción de la discapacidad tras la utilización de esta terapia y en relación a subgrupos de pacientes esta disminución de la discapacidad fue más notoria cuando se presentaban con valores en la puntuación de EDSS menores, menor tiempo de evolución y mostrando beneficio incluso en pacientes sin antecedente de administración de terapia modificadora previa pero con factores de mal pronóstico. El empleo de esta medicación como terapia de inducción para disminuir la discapacidad y alcanzar un NEDA de forma más inmediata fue adecuado.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2018 Dec;4(1):43.
2. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27–40.
3. Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. 2018;212–25.
4. Giorgio A, De Stefano N. Effective Utilization of MRI in the Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2018;36(1):27–34.
5. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* [Internet]. 2016;34(4):919–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.016>
6. Bertado-Cortés B, Villamil-Osorio L, Carrera-Pineda R, Martínez-Cortés C, Guerrero-Cantera J. Clinical and demographic characteristics of patients with multiple sclerosis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54:S186–90.
7. Urbaneja, Patricia; Muñoz D. Pronóstico en la esclerosis múltiple [Internet]. *Monografías en esclerosis múltiple*. 2016. p. 56. Available from: <http://www.monografiasesclerosismultiple.com/visualizador.html?id=020>
8. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169–80.
9. Bjørnevik K, Riise T, Cortese M, Holmøy T, Kampman MT, Magalhaes S, et al. Level of education and multiple sclerosis risk after adjustment for known risk factors: The EnvIMS study. *Mult Scler*. 2016;22(1):104–11.
10. Barcellos L. Obesity and Multiple Sclerosis Susceptibility: A Review. *J Neurol Neuromedicine*. 2016;1(7):1–5.
11. Dardiotis E, Tsouris Z, Aslanidou P, Aloizou AM, Sokratous M, Provatias A, et al. Body mass index in patients with Multiple Sclerosis: a meta-analysis. *Neurol Res* [Internet]. 2019;41(9):836–46. Available from: <https://doi.org/10.1080/01616412.2019.1622873>
12. McCarthy C, Thorpe J. Some recent advances in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016;263(9):1880–6.
13. Grossman I, Knappertz V, Laifenfeld D, Ross C, Zeskind B, Kolitz S, et al.

- Pharmacogenomics strategies to optimize treatments for multiple sclerosis: Insights from clinical research. *Prog Neurobiol* [Internet]. 2017;152:114–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.02.001>
14. Moreno Torres I, García-Merino A. Anti-CD20 monoclonal antibodies in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2017;17(4):359–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14737175.2017.1245616>
 15. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2015;5(9):1–13.
 16. Von Büdingen HC, Palanichamy A, Lehmann-Horn K, Michel BA, Zamvil SS. Update on the autoimmune pathology of multiple sclerosis: B-cells as disease-drivers and therapeutic targets. *Eur Neurol*. 2015;73(3–4):238–46.
 17. V. Sherbet G. Molecular Approach to Targeted Therapy for Multiple Sclerosis. *CNS Neurol Disord - Drug Targets*. 2016;15(1):20–34.
 18. Rahmanzadeh R, Weber MS, Brück W, Navardi S, Sahraian MA. B cells in multiple sclerosis therapy—A comprehensive review. *Acta Neurol Scand*. 2018;137(6):544–56.
 19. Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple Sclerosis: Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Aspects. *Neuroimaging Clin N Am* [Internet]. 2017;27(2):195–204. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2016.12.001>
 20. Sand IK. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015;28(3):193–205.
 21. Feinstein A, Freeman J, Lo AC. Treatment of progressive multiple sclerosis: What works, what does not, and what is needed. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015;14(2):194–207. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70231-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70231-5)
 22. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: Clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(6):752–9.
 23. Río J, Auger C, Rovira À. MR Imaging in Monitoring and Predicting Treatment Response in Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* [Internet]. 2017;27(2):277–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2017.01.001>
 24. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP,

- Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(2):96–120.
25. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;90(17):777–88.
 26. Kurtzke JF. On the origin of EDSS. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2015;4(2):95–103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2015.02.003>
 27. Kurtzke JF. Origin of DSS: To present the plan. *Mult Scler*. 2007;13(1):120–3.
 28. Greenfield AL, Hauser SL. B-cell Therapy for Multiple Sclerosis: Entering an era. *Ann Neurol*. 2018;83(1):13–26.
 29. Kitsos DK, Tsiodras S, Stamboulis E, Voumvourakis KI. Rituximab and multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35(2):90–6.
 30. Longbrake EE, Cross AH. Effect of multiple sclerosis disease-modifying therapies on b cells and humoral immunity. *JAMA Neurol*. 2016;73(2):219–25.
 31. Crabtree-Hartman E. Advanced Symptom Management in Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2018;36(1):197–218.
 32. Gholamzad M, Ebtekar M, Ardestani MS, Azimi M, Mahmodi Z, Mousavi MJ, et al. A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. *Inflamm Res* [Internet]. 2019;68(1):25–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-018-1185-0>
 33. Castro K, Ntranos A, Amatruda M, Petracca M, Kosa P, Chen EY, et al. Body Mass Index in Multiple Sclerosis modulates ceramide-induced DNA methylation and disease course. *EBioMedicine* [Internet]. 2019;43:392–410. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.087>
 34. Dorstyn DS, Roberts RM, Murphy G, Haub R. Employment and multiple sclerosis: A meta-analytic review of psychological correlates. *J Health Psychol*. 2019;24(1):38–51.
 35. Vijayasingham L, Mairami FF. Employment of patients with multiple sclerosis: the influence of psychosocial-structural coping and context. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2018;Volume 8:15–24.

36. Landfeldt E, Castelo-Branco A, Svedbom A, Löfroth E, Kavaliunas A, Hillert J. The long-term impact of multiple sclerosis on the risk of divorce. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2018;24(July):145–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.07.002>
37. Bethoux F. Rehabilitation in multiple sclerosis patients. *Mult Scler Ther Third Ed.* 2007;863–70.
38. Khan F, Amatya B. Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2017;98(2):353–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2016.04.016>
39. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis. *Neurology.* 2016;87(20):2074–81.
40. Yamout BI, El-Ayoubi NK, Nicolas J, Kouzi Y El, Khoury SJ, Zeineddine MM. Safety and efficacy of rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study. *J Immunol Res.* 2018;2018.
41. Alldredge B, Jordan A, Imitola J, Racke MK. Safety and Efficacy of Rituximab: Experience of a Single Multiple Sclerosis Center. *Clin Neuropharmacol.* 2018;41(2):56–9.
42. Zecca C, Bovis F, Novi G, Capobianco M, Lanzillo R, Frau J, et al. Treatment of multiple sclerosis with rituximab: A multicentric Italian–Swiss experience. *Mult Scler J.* 2019;135245851987288.

9. ANEXOS.

VARIABLES Y ESTILOS DE MEDICIÓN.

Variables de población.

Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
Edad	Cuantitativa	discreta	Años	Evaluador
Género	Cualitativa	Nominal dicotómica	Hombres, mujeres	Evaluador
Escolaridad	Cualitativa	Nominal	Primaria, secundaria, preparatoria, Carrera técnica licenciatura, posgrado	Evaluador
Ocupación (trabajo)	Cualitativa	Nominal dicotómica	Empleado Desempleado	Evaluador
Estado civil	Cualitativa	Nominal	Soltero, casado, unión libre, viudo	Evaluador
Antecedente heredofamiliar de EM	Cualitativa	Nominal dicotómica	Presente , ausente	Evaluador
IMC	Cuantitativa continua	De Intervalo	Desnutrición Normal Sobrepeso Obesidad	Evaluador

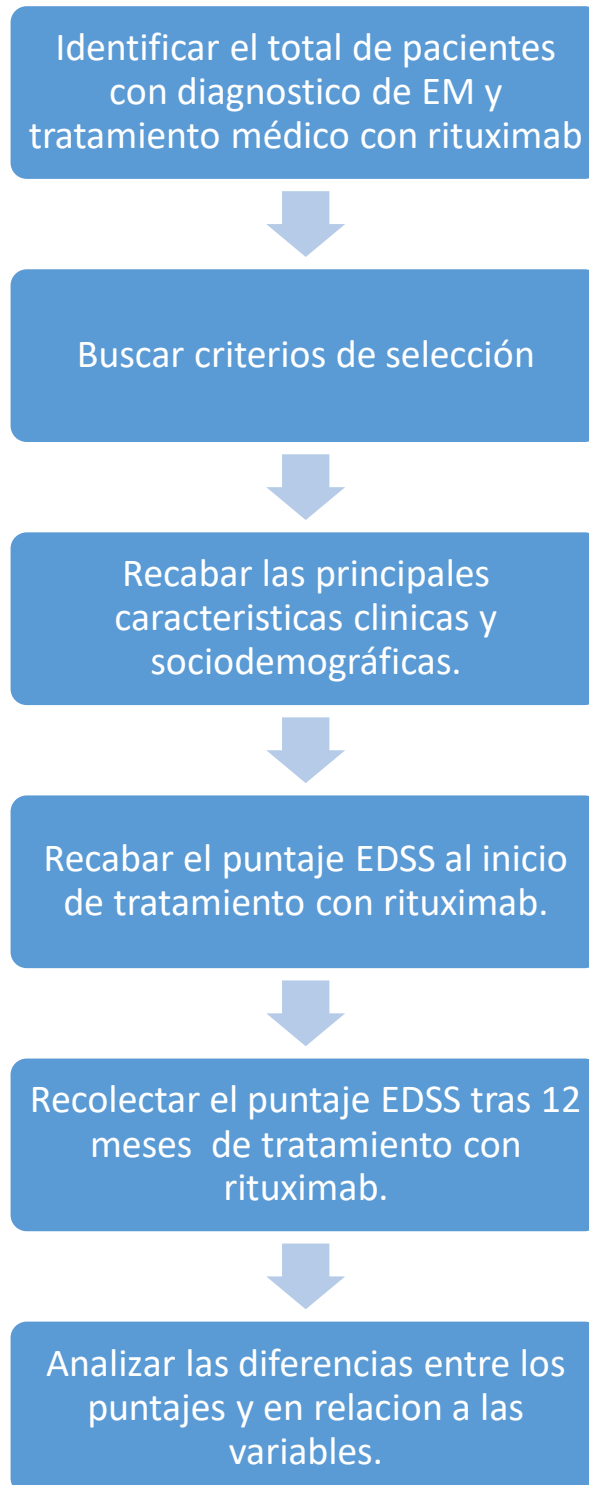
Variables de estudio.

Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
Puntaje de la escala EDSS	Cuantitativa	Discreta	0 – 10	EDSS
Tiempo de tratamiento	Cualitativa	Ordinal	12 meses	Evaluador
Edad al inicio de rituximab	Cuantitativa	discreta	Mayor y menor de 40 años	Evaluador
EDSS al inicio de rituximab	Cuantitativa	Discreta	Menor y mayor de 4	EDSS
Tiempo de diagnóstico	Cuantitativa	discreta	Mayor y menor de 5 años	Evaluador
Tratamiento de primera línea	Cualitativa	Nominal/ dicotómica	Presente / Ausente	Evaluador
Tabaquismo	Cualitativa	Dicotómica	Presente/ ausente	Evaluador
EDSS en Obesidad y sobrepeso	Cuantitativa	discreta	0-10	EDSS

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

	SEP 2019	OCT 2019	NOV-DIC 2019	ENE- ABR 2020	MAY- JUN 2020	JUL 2020	AGO 2020
Investigación bibliográfica							
Autorización de protocolo							
Plataforma SIRELSIS							
Desarrollo de investigación							
Recopilación de datos							
Análisis de datos							
Elaboración de documento final							
Publicación							

DIAGRAMA DE FLUJO



CONSENTIMIENTO INFORMADO.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN
Nombre del estudio: "EVALUACIÓN DE LA DISCAPACIDAD POR LA ESCALA EDSS EN PACIENTES CON
ESCLEROSIS MÚLTIPLE TRATADOS CON RITUXIMAB EN LOS PACIENTES DE LA UNIDAD
MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD "MANUEL ÁVILA CAMACHO"

Patrocinador externo (si aplica): No aplica

Lugar y fecha: UMAE del Centro Médico Nacional "Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho", enero-julio 2020.

Número de registro: R-2019-2105-076

Justificación y objetivo del estudio: La importancia de este trabajo se encuentra en que permitirá si su tratamiento actual para la esclerosis múltiple, el rituximab, disminuye la aparición de los síntomas más graves de su enfermedad (no poder caminar, moverse, realizar sus actividades cotidianas, etc.).

Procedimientos: En este estudio obtendremos información sobre su enfermedad , EDSS al inicio del tratamiento con rituximab y el EDSS a los 12 meses posteriores a su administración .

Posibles riesgos y molestias: No se afectará su integridad física y su salud.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Usted recibirá un diagnóstico de su función neurológica

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Dr. José Eduardo Juárez Solís, teléfono: 2224454585, correo electrónico: jeduardojuarezmedint@hotmail.com

Participación o retiro: En cualquier momento, sin que ello afecte su atención médica.

Privacidad y confidencialidad: La información obtenida será totalmente confidencial, solo estará disponible para los investigadores responsables del proyecto. Se manejará la base de datos solo con números de folio, de tal manera que no sea identificarlo de forma personal. Sus datos serán resguardados por el responsable de la investigación.

En caso de colección de material biológico (si aplica): No aplica

No autoriza que se tome la muestra.
 Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
 Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): Rituximab (previamente aceptado por el paciente).

Beneficios al término del estudio: Usted recibirá un diagnóstico de su función neurológica y su evolución durante el tiempo en que el estudio se lleve a cabo.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:
Investigador Responsable: Dr. José Eduardo Juárez Solís Médico residente de tercer año de medicina interna en UMAE Puebla
Colaboradores: Dra. Nancy Rosalía Bertado Ramírez, Dra. María del Rayo Juárez Santisteban , Médicos adscritos a la UMAE Puebla

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Servicio de Medicina Interna de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional "Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho". Dirección: Calle 4 Norte 2004, col. Centro, Puebla, Puebla, de lunes a viernes de 8:00 a 15:00 horas. Teléfono del investigador: , correo electrónico:

Testigo 1 _____ Nombre y firma del sujeto

Testigo 2 _____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

_____ Nombre, dirección, relación y firma

_____ Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

FOLIO: _____

NOMBRE: _____ ADSCRIPCIÓN: _____

EDAD	EDAD AL INICIO DE TX CON RITUXIMAB	SEXO	PESO	TALLA	IMC AL DIAGNOSTICO	IMC TRAS 12 MESES O MAS DE TX RITUXIMAB

ESCOLARIDAD	ESTADO CIVIL	OCUPACION	AHF DE 1° CON DX DE EM		AHF DE 2° CON DX DE EM		ANTECEDENTE DE TABAQUISMO	
			SI	NO	SI	NO	SI	NO

EXPOSICION A TABACO	INDICE TABAQUICO	TIEMPO DE EXPOSICION A TABAQUISMO (AÑOS)	TIEMPO DE ABANDONO (AÑOS)	FECHA DE DIAGNOSTICO DE EM	TRATAMIENTO PREVIO DE 1° LINEA
PASIVO					
ACTIVO					

TIEMPO DE USO DE TRATAMIENTO PREVIO DE 1° LINEA (AÑOS)	TRATAMIENTOS PREVIOS DE 2° LINEA	TIEMPO DE USO DE MEDICAMENTO DE 2° LINEA (AÑOS)	EDSS AL INICIO DE TRATAMIENTO CON RITUXIMAB	TEMPO DE ADMINISTRACION DE RITUXIMAB (AÑOS/MESES)

EVALUACION DE LA ESCALA EDSS CON TRATAMIENTO DE RITUXIMAB

12 MESES

OBSERVACIONES: _____

CAPTURÓ: _____ FECHA Y HORA: _____