



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades Puebla
Centro Médico Nacional
“General de División Manuel Ávila Camacho”

**CAMBIOS EN FUNCIONALIDAD EN PACIENTES CON ESCLEROSIS
MÚLTIPLE POSTERIOR A INICIO DE TRATAMIENTO DE ALTA EFICACIA EN
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA**

Trabajo de Investigación para obtener el grado de:
Especialidad en Medicina Interna

Presenta:

Diego Romero Dávalos

Directores:

Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban

Dr. René Moreno Morales



Puebla de Zaragoza, 23 de Mayo 2025

Número de registro nacional: R-2024-2101-215



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación e Investigación
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **2101**,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS **17 CI 21 114 055**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 21 CEI 002 2018073**

FECHA **Lunes, 28 de octubre de 2024**

Maestro (a) MARIA DEL RAYO JUAREZ SANTIESTEBAN

PRESENTE

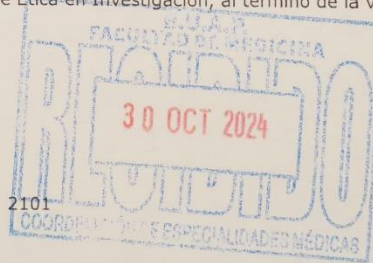
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CAMBIOS EN FUNCIONALIDAD EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE POSTERIOR A INICIO DE TRATAMIENTO DE ALTA EFICACIA EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo 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 **APROBADO**:

Número de Registro Institucional
R-2024-2101-215

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

Doctor (a) JOSE ALVARO PARRA SALAZAR
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101



C.M.N Siglo XXI, Ave. Cuauhtémoc No. 530, Piso 4 Edificio Bloque B, Anexo a la Unidad de Congresos, Col. Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, C. P. 06720, Ciudad de México, Tel. [55] 5627 6900, Ext. 21963 y 21968, www.imss.gob.mx





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación e Investigación
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **21018**
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS **17 CI 21 114 055**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 21 CEI 002 2018073**

FECHA **Viernes, 25 de octubre de 2024**

Maestro (a) MARÍA DEL RAYO JUAREZ SANTIESTEBAN

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CAMBIOS EN FUNCIONALIDAD EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE POSTERIOR A INICIO DE TRATAMIENTO DE ALTA EFICACIA EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA** 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

Maestro (a) Rosa Silva Ruacho
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 21018

CAJON Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc No. 538, Piso 8 Edificio Bloque B, Anexo a la Unidad de Congressos, Col. Doctores, Alcatlla Cuauhtémoc, C. P. 06720, Ciudad de México, Tel: (55) 5627 8900, Ext. 21963 y 21968, www.imss.gob.mx





GOBIERNO DE MÉXICO

CENTRO MÉDICO NACIONAL
"GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

PUEBLA, PUE., A 13 DE DICIEMBRE 2024

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES:

DRA. MARÍA DEL RAYO JUÁREZ SANTIESTEBAN

DR. RENÉ MORENO MORALES

DE LA TESIS TITULADA:

"CAMBIOS EN FUNCIONALIDAD EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE POSTERIOR A INICIO DE TRATAMIENTO DE ALTA EFICACIA EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA",

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: DR. DIEGO ROMERO DÁVALOS

DE LA ESPECIALIDAD: MEDICINA INTERNA

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS CON **NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R-2024-2101-215**

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

Dra. Maria del Rayo Juarez Santiesteban
Alergología
Mat. 8784612
I-SS C.P. 1670269 C.E. 3223801

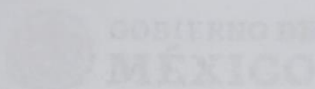
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

13 DE DICIEMBRE 2024

Dr. Rene Moreno Morales
R Neurología
Céd. Prof. 9900191
Mat. 99045361 IMSS

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

13 DE DICIEMBRE 2024



CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 13 de Diciembre de 2024.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Diego Romero Dávalos, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la especialización médica/maestría/doctorado en Medicina Interna de fecha 2021 - 2025 manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado "**CAMBIOS EN FUNCIONALIDAD EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE POSTERIOR A INICIO DE TRATAMIENTO DE ALTA EFICACIA EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA**", el cual ha sido asesorado por el (los) doctor (es) Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban y Dr. René Moreno Morales 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

Diego Romero Dávalos

Nombre y firma

Tabla de contenido

<u>1.0 INTRODUCCIÓN.....</u>	<u>9</u>
<u>1.1 ANTECEDENTES GENERALES.</u>	<u>9</u>
<u>1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.</u>	<u>16</u>
<u>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.</u>	<u>20</u>
<u>3. JUSTIFICACIÓN.....</u>	<u>21</u>
<u>4 MATERIAL Y MÉTODOS.</u>	<u>23</u>
<u>TIPO DE ESTUDIO</u>	<u>23</u>
<u>PACIENTES</u>	<u>23</u>
<u>INSTRUMENTOS.....</u>	<u>23</u>
<u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u>	<u>24</u>
<u>ASPECTOS ÉTICOS</u>	<u>24</u>
<u>5 RESULTADOS.....</u>	<u>27</u>
<u>6 DISCUSIÓN.....</u>	<u>36</u>
<u>7 CONCLUSIONES.....</u>	<u>40</u>
<u>8 BIBLIOGRAFÍA.....</u>	<u>41</u>
<u>9 ANEXOS.....</u>	<u>44</u>

Resumen.

Título: CAMBIOS EN FUNCIONALIDAD EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE POSTERIOR A INICIO DE TRATAMIENTO DE ALTA EFICACIA EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA

Autores: Dr. Diego Romero Dávalos. Médico residente de cuarto año de Medicina Interna UMAE Hospital de Especialidades Puebla. Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban. Médico adscrito al servicio de Alergología del Hospital de Especialidades Puebla. Dr. René Moreno Morales. Médico adscrito al servicio de Neurología del Hospital de Especialidades Puebla.

Correspondencia: romdi93@gmail.com

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune, órgano-específica, dirigida contra la mielina en el sistema nervioso central. Es una enfermedad crónica, inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa. Es la enfermedad inflamatoria crónica con mayor prevalencia del sistema nervioso central (SNC), y afecta a más de 2 millones de personas en todo el mundo, y hasta el momento no hay cura. El tratamiento principal es con fármacos modificadores de la enfermedad. Actualmente existen 23 de estos fármacos. Se clasifican según su eficacia en tres grupos: baja, moderada y alta eficacia, esto de acuerdo al índice anual de recaídas o brotes. Existen dos estrategias de inicio de tratamiento en esclerosis múltiple: iniciar con medicamento de baja eficacia y, en caso de requerirse, cambiar a otro fármaco de baja eficacia o escalar a moderada o alta eficacia. Con la llegada de nuevos medicamentos de alta eficacia en los últimos años, los cuales han resultado ser más seguros e igual de eficaces, un nuevo enfoque en el tratamiento se ha utilizado al iniciar directamente con alguno de los nuevos fármacos de alta eficacia.

Objetivo. Se evaluarán los cambios en la funcionalidad en pacientes con esclerosis múltiple posterior al inicio de tratamiento de alta eficacia en el Hospital de Especialidades Puebla.

Material y métodos: Se realizó un estudio longitudinal, descriptivo, retrospectivo, unicéntrico, homodémico, en el que se evaluó la escala de funcionalidad EDSS en pacientes con esclerosis múltiple que tenían tratamiento de baja o moderada eficacia. La escala se aplicó al momento de cambiar el tratamiento a alta eficacia, y posteriormente se volvió a evaluar 6 meses posteriores al inicio del tratamiento de alta eficacia. Se realizó análisis estadístico con el software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Versión 30.0.0.0 172).

Resultados: Se obtuvo una edad media de 38.5 años. Predominio de mujeres en 65.5%. El tiempo de diagnóstico promedio fue de 7.54 años. El tratamiento previo con mayor prevalencia fue el interferón de 8 millones con 41%. Se obtuvo una media de EDSS basal de 4.18 y EDSS a los 6 meses de 3.90. Se aplicó prueba de Wilcoxon a las variables EDSS basal y EDSS a los 6 meses de inicio de tratamiento de alta eficacia, obteniéndose una P de 0.01. La media de EDSS basal disminuyó en un 6.7% a los 6 meses de inicio de tratamiento.

Conclusiones: El tratamiento de alta eficacia disminuye la discapacidad a largo plazo y mejora la funcionalidad a corto plazo, por lo que se debe iniciar al momento del diagnóstico, evitando el uso de medicamentos de baja y moderada eficacia. El tratamiento de esclerosis múltiple de alta eficacia mejora la funcionalidad en pacientes con esclerosis múltiple a los 6 meses de haberlo iniciado.

1 INTRODUCCIÓN.

1.1 ANTECEDENTES GENERALES.

Introducción.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune, órgano-específica, dirigida contra la mielina en el sistema nervioso central. Es una enfermedad crónica, inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa(1).

La esclerosis múltiple es la enfermedad inflamatoria crónica con mayor prevalencia del sistema nervioso central (SNC), y afecta a más de 2 millones de personas en todo el mundo, y hasta el momento no hay cura(2).

Entre los factores de riesgo asociados al desarrollo de esclerosis múltiple, se han descrito múltiples, entre ellos la infección por el Virus Epstein-Barr, los niveles disminuidos de vitamina D, la obesidad y el tabaquismo(3).

Clínicamente, se caracteriza por episodios o brotes de deterioro neurológico, ya sea progresivo o parcialmente reversible, los cuales pueden durar días, incluso hasta semanas(2).

Los síndromes clínicos más comunes son neuritis óptica, oftalmoplejía internuclear, neuralgia del trigémino, ataxia, mielitis transversa o debilidad en las extremidades(3).

El primer tratamiento modificador de la enfermedad fue aprobado por la FDA en 1993 y fue el interferón beta-1b(4).

El tratamiento ha cambiado mucho en los últimos años. Se han desarrollado más de 20 fármacos modificadores de la enfermedad en los últimos 25 años. Se han clasificado de acuerdo con su eficacia en tres grupos: alta, moderada y baja eficacia(5).

Epidemiología.

La esclerosis múltiple afecta aproximadamente a 400.000 personas en Estados Unidos y 2.5 millones de personas en el mundo(6).

Generalmente se presenta entre los 20 y 50 años y es más común en mujeres que en hombres(7).

La prevalencia es mayor en Norte América, en el este de Europa, Australia y Asia con más de 100 casos por cada 100.000 habitantes y es menor en países cercanos al ecuador (menos de 30 casos por 100.000 habitantes)(5).

La deficiencia de vitamina D, obesidad y tabaquismo son algunos de los factores de riesgo para el desarrollo de esclerosis múltiple. El riesgo asociado al tabaquismo aumenta con la duración e intensidad de este, y es mayor en hombres que en mujeres. La obesidad en la infancia se asocia al doble de riesgo de desarrollar esclerosis múltiple en hombres y en mujeres(8).

Recientemente se ha estudiado el Virus de Epstein Barr (VEB) como factor de riesgo. El riesgo de desarrollar esclerosis múltiple puede aumentar hasta 32 veces posterior a una infección con VEB. También hay evidencia que la infección por VEB se asocia a otras enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico, artritis reumatoide o Síndrome de Sjögren(9).

Fisiopatología.

La esclerosis múltiple es la formación de placas en el sistema nervioso central, acompañadas de inflamación, desmielinización, daño axonal y pérdida de axones. Estas placas se localizan en el encéfalo y médula espinal, principalmente en la sustancia blanca que rodea los ventrículos, en nervio óptico, cuerpo calloso, pedúnculos cerebelares, médula espinal y tallo cerebral(6).

Se considera una enfermedad autoinmune ocasionada por el paso de células T y B autorreactivas que cruzan la barrera hematoencefálica y atacan directamente en el sistema nervioso central.

En este caso, los antígenos son componentes de la vaina de mielina, como la Proteína básica de la mielina (MBP), la glicoproteína de oligodendrocitos de mielina (MOG) y la proteína proteolípida son los principales objetivos de la respuesta inmune (10).

Las células dendríticas y los macrófagos son células presentadoras de antígenos (APC). Las células presentadoras de antígenos presentan los antígenos a los linfocitos T, y éstos se activan. La alfa-4 beta-1 integrina se une a la Molécula de adhesión vascular-celular 1 (VCAM-1) presente en las células presentadoras de antígeno, causando que las células T y las APC migren hacia el sitio donde se encuentran los antígenos (11).

Estos linfocitos T autorreactivos se diseminan hacia los tejidos linfáticos secundarios y se multiplican. Entran a la circulación gracias a la esfingosina-1-fosfato (S1P)

Los linfocitos T estimulan la producción de metaloproteinasas de la matriz, las cuales ocasionan disfunción de la barrera hematoencefálica.

Ya en el sistema nervioso central, las células activadas atacan a la mielina y se inicia la formación de dos tipos de linfocitos. Los Th1, los cuales son proinflamatorios y los Th2, antiinflamatorios. Los linfocitos Th2 liberan citocinas que atacan a los macrófagos y a la microglía. Los linfocitos Th1 autorreactivos inician la producción de anticuerpos a través de los linfocitos B. Estos anticuerpos cruzan la barrera hematoencefálica, atacando a la mielina y estimulando la producción de más autoanticuerpos. Además, los anticuerpos desencadenan la activación del complemento en contra de la mielina.

Las citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-2, IL-12, IL-17, IL-23, TNF-alfa e IFN-Gamma son producidas por los linfocitos T, mantienen abierta la barrera hematoencefálica, lo que permite el paso a macrófagos, complemento, linfocitos B y anticuerpos(11).

Cuadro clínico

Hasta el 85% de los pacientes con esclerosis múltiple se presentan inicialmente con un ataque desmielinizante único, usualmente monofocal, que puede no cumplir satisfactoriamente los criterios diagnósticos al momento del primer síntoma, por lo que se clasifican habitualmente como síndrome clínico aislado(12).

La presentación clínica depende de la localización de las lesiones desmielinizantes en el sistema nervioso central. Puede aparecer afectación del nervio óptico (neuritis óptica), médula espinal (mielitis), tallo o cerebelo (síndrome de tallo o síndrome cerebeloso) o en hemisferios cerebrales (síndrome hemisférico cerebral).

La neuritis óptica es el primer episodio de déficit neurológico en aproximadamente 25% de los pacientes y se convierte a esclerosis múltiple en el 34 – 75% de los pacientes entre 10 a 15 años del episodio.

La neuritis óptica se caracteriza por pérdida parcial o total en un ojo, con un escotoma central, discromatopsia y dolor orbitario que empeora con el movimiento ocular (1).

Los síntomas sensitivos son el primer síntoma en el 43% de los pacientes con esclerosis múltiple y son causados principalmente por afección medular o síndromes de tallo. Incluye parestesias, signo de Lhermitte, alteración en la propiocepción, disminución al estímulo doloroso, entre otros. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente por aumento en la temperatura corporal (fenómeno de Uhthoff).

Las alteraciones motoras son el síntoma inicial en el 30 – 40% de los pacientes y afectan a prácticamente todos los pacientes durante el curso de la enfermedad. Los síntomas motores son piramidales (respuesta plantar extensora, hiperreflexia y clonus), paresia y espasticidad.

Los síntomas cerebelosos y de tallo están presentes hasta en el 70% de los pacientes. Incluyen movimientos oculares anormales, oscilopsias, diplopía, ataxia, alteraciones en el equilibrio para la marcha, dismetrías, disfagia, disfonía(1).

Los síntomas cognitivos están presentes en aproximadamente 30 – 45% de los pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente y 50 – 75% de esclerosis múltiple secundariamente progresiva(13).

La disminución en la velocidad de procesamiento cognitiva y el declive en la memoria episódica son las alteraciones cognitivas más comunes en esclerosis

múltiple. También presentan alteraciones en la función ejecutiva, en la fluencia verbal y análisis visoespacial(14).

Podemos dividir la esclerosis múltiple en varios fenotipos: remitente-recurrente, y progresivos (primario y secundario). Pacientes que presentan al menos dos recaídas, se clasifican como remitente-recurrente.

El fenotipo secundariamente progresivo, se caracteriza por periodos de empeoramiento en la discapacidad que ocurren sin evidencia clínica o radiológica de nuevo evento agudo inflamatorio.

La transición a fenotipo de progresión se asigna de manera retrospectiva(12).

Los brotes o recaídas se definen como nuevos síntomas neurológicos o empeoramiento de los síntomas previos, los cuales duran más de 24 horas, en ausencia de fiebre o infección. Si éstos llegaran a ocurrir en presencia de fiebre, exposición al calor o infección, se llamaría pseudobrote(15).

Los brotes reflejan actividad desmielinizante o reactivación de lesiones desmielinizantes previas.

Generalmente los brotes tienen pico de severidad a las 2 o 3 semanas de haber iniciado, con resolución mínima o completa a las 2 a 4 semanas del máximo déficit(1).

Algunos factores de riesgo para brote son la interrupción de algunos fármacos modificadores de enfermedad, el ejemplo más común es con la suspensión de natalizumab. Fármacos biológicos que se utilizan en otras enfermedades (por ejemplo, artritis reumatoide), como los inhibidores de TNF-alfa, también pueden desencadenar un brote de esclerosis múltiple. Los niveles altos de estrés aumentan los niveles de citocinas proinflamatorias como interleucina-6 o interleucina 12, lo cual puede desarrollar lesiones desmielinizantes.

El brote se caracteriza por episodios agudos de inflamación, con infiltrado de linfocitos activados, macrófagos, microglía en sustancia blanca, con destrucción

de mielina, neuronal y pérdida de sinapsis, por lo que requiere un tratamiento agudo(16).

La primera línea de tratamiento para el brote es con metilprednisolona vía intravenosa, con una dosis de 1 gramo al día, por 3 a 5 días(15).

Su mecanismo de acción en brotes es atribuido a la inducción de la apoptosis de linfocitos T, lo que disminuye la infiltración linfocitaria al sistema nervioso central(17).

En pacientes refractarios a esteroides, el tratamiento de segunda línea es la administración de inmunoglobulina intravenosa o 5 a 10 sesiones de plasmaféresis(15). Sin embargo, ambos tratamientos son muy costosos, a diferencia de los esteroides y cuentan con poca disponibilidad en la mayoría de los hospitales del país.

Diagnóstico.

El diagnóstico de esclerosis múltiple se basa en criterios clínicos, de imagen y hallazgos de laboratorio.

Actualmente se utilizan los criterios de McDonald publicados en 2017, en los cuales se debe cumplir la diseminación en tiempo y espacio(7).

La resonancia magnética es el estudio más útil para el diagnóstico. Puede determinar la diseminación en tiempo y espacio en pacientes con síndrome clínico aislado. La diseminación en espacio se determina con lesiones hiperintensas en T2, que sean características de esclerosis múltiple en 2 o más áreas del sistema nervioso central: periventriculares, corticales o yuxtacorticales, infratentoriales y en médula espinal. La diseminación en tiempo se demuestra por lesiones simultáneas, que capten contraste con gadolinio en T1 y lesiones hiperintensas en T2, o lesiones nuevas en T2 en una resonancia de seguimiento (7).

Tratamiento

El tratamiento principal es con fármacos modificadores de la enfermedad. Actualmente existen 23 de estos fármacos. Se clasifican según su eficacia en tres grupos: baja, moderada y alta eficacia(18).

En 2015, la asociación de neurólogos británicos clasificó los medicamentos en dos grupos (alta y baja eficacia), de acuerdo con el promedio de reducción de brotes al año. Desde entonces, se han aprobado más medicamentos para la esclerosis múltiple, como la cladribina, ocrelizumab, ofatumumab, ozanimod, entre otros. En 2021, Samjoo y colaboradores, clasificaron los fármacos de acuerdo con el índice anual de brotes, además de su eficacia de cada medicamento comparada contra placebo. Esto permite una clasificación más consistente, ya que compara a todos los fármacos contra un común denominador: el placebo(19).

De acuerdo con este estudio, los medicamentos de alta eficacia son: alemtuzumab, ofatumumab, ocrelizumab, natalizumab, cladribina, y ozanimod. El dimetilfumarato y fingolimod se clasificaron como eficacia moderada y de baja eficacia quedan los interferones, el acetato de glatiramer y la teriflunomida(19).

Existen dos estrategias de inicio de tratamiento en esclerosis múltiple: iniciar con medicamento de baja eficacia y, en caso de requerirse, cambiar a otro fármaco de baja eficacia o escalar a moderada o alta eficacia. Esto se implementó debido a los efectos adversos que tenían algunos medicamentos de alta eficacia, como por ejemplo la leucoencefalopatía progresiva multifocal ocasionada por el uso de natalizumab, o la toxicidad cardíaca por mitoxantrona. Con la llegada de nuevos medicamentos de alta eficacia en los últimos años, los cuales han resultado ser más seguros e igual de eficaces, un nuevo enfoque en el tratamiento se ha utilizado al iniciar directamente con alguno de los nuevos fármacos de alta eficacia(18).

1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.

En 2008, Hauser y colaboradores, publicaron el estudio Hermes en su fase 2, en el que se comparó el rituximab contra placebo, un estudio doble ciego, de 48 semanas, el cual incluyó 48 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente, con un objetivo primario de determinar el número de lesiones que captan contraste en secuencia T1 de resonancia magnética. El rituximab logró reducir las lesiones nuevas que captan contraste a las semanas 12, 16, 20 y 24 del estudio, comparado con placebo, con un valor de $p < 0.001$. Los pacientes del grupo de rituximab tenían una media de 0.5 lesiones nuevas que captan contraste, comparada con 5.5 lesiones en el grupo placebo, una reducción relativa del 91%. La proporción de pacientes con brote fue de 14.5% en rituximab vs. 34.4% en el grupo placebo a las 24 semanas y de 20.3% vs. 40.0% a las 48 semanas(20).

Uno de los primeros estudios que comparó los medicamentos de alta eficacia contra los de baja eficacia fue el CARE-MS. Este estudio se realizó por Cohen y colaboradores, publicado en el año 2012, fue realizado en 16 países, con pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente, sometidos a tratamiento con alemtuzumab, antagonista de los receptores CD52, de alta eficacia, y con interferón-beta 1a. El alemtuzumab redujo el índice de brotes comparado con el interferón-beta 1a. Más pacientes estuvieron libres de recaídas en el grupo de alemtuzumab. Sin embargo, las lesiones hiperintensas en la secuencia T2 de resonancia magnética no hubo diferencia en la disminución de tamaño en ambos grupos a los 2 años del tratamiento. Sin embargo, comparado con el interferón, el alemtuzumab disminuyó la proporción de pacientes con lesiones que captan gadolinio, nuevas lesiones hiperintensas en T2 o aumento de tamaño de las previas, y disminuyó la atrofia cerebral en un 40%(21).

En el estudio OPERA, publicado en 2017 por Hauser y colaboradores, se comparó directamente el ocrelizumab, un antagonista de los receptores CD20, contra el interferón-beta 1^a. Se llevaron a cabo dos estudios idénticos fase 3 (OPERA I y OPERA II), multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, doble dummy, grupos paralelos para investigar la eficacia y seguridad del ocrelizumab comparado con interferón. Se aleatorizaron 821 pacientes en OPERA I y 835 en OPERA II. En ambos grupos, el índice anual de brote fue de 0.16 para el ocrelizumab y 0.29 para el interferón-beta 1^a, con un índice anual de brotes un 46% más bajo en OPERA I en el grupo de ocrelizumab y 47% menor en OPERA II. El índice de progresión de discapacidad a las 24 semanas fue de 6.9% en los pacientes con ocrelizumab y 10.5% en el grupo de interferón, esto es, 40% menor riesgo con ocrelizumab (HR 0.60, IC 0.43 – 0.84; P=0.003). El porcentaje de mejoría de discapacidad a las 12 semanas fue de 20.7% en el grupo de ocrelizumab y 15.6% en el de interferón, 33% mejor con ocrelizumab, P=0.02). A las 96 semanas, el 47.9% y 47.5% de ambos grupos de ocrelizumab, no había evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA), y tan sólo 29.2% y 25.1% en el grupo de interferón. En cuanto a las lesiones que captan contraste en T1, un 94% y 95% menos lesiones respecto al ocrelizumab. Lesiones hiperintensas en T2 77% y 83% menos con ocrelizumab(22).

Otro de los fármacos anti-CD20 es el ofatumumab, el cual, a diferencia del resto de la familia, se administra vía subcutánea. En 2020, Hauser y colaboradores publicaron el ensayo clínico fase 3, ASCLEPIO, muy similar al OPERA, ya que también son dos ensayos doble ciego, doble dummy, multicéntrico, aleatorizado, comparando ofatumumab contra teriflunomide. El índice anual de brotes fue de 0.11 y 0.10 en el grupo de ofatumumab contra 0.22 y 0.25 en el grupo de teriflunomide. La discapacidad empeoró en el 15% y 12% de los pacientes con teriflunomide a los 3 meses, mientras sólo el 10.9% y 8.1% en el grupo de ofatumumab. Las lesiones que captan contraste fueron 97% menos en el grupo de ofatumumab. Las lesiones nuevas hiperintensas en T2 fueron 82% menores para el ofatumumab(23). En este estudio, se midieron las concentraciones séricas de

cadena de neurofilamento ligero, el cual es un marcador que predice discapacidad y brotes(1). En el grupo de ofatumumab, las concentraciones séricas fueron menores que en el de teriflunomide por un 7% en el tercer mes, 27% al mes 12 y 23% a los 24 meses de iniciar el estudio(23).

Uno de los estudios más recientes que comparan medicamentos de alta eficacia contra baja eficacia es el estudio ULTIMATE I y II. Dos estudios idénticos, fase 3, doble ciego, doble dummy, multicéntricos, aleatorizados, en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente. El índice anual de brotes fue de 0.08 y 0.09 en el grupo de ublituximab contra 0.19 y 0.18 en el grupo de teriflunomide. Las lesiones que captan contraste fueron 0.02 y 0.01 para ublituximab contra 0.49 y 0.25 con teriflunomide. Les lesiones nuevas hiperintensas fueron mayores en el grupo de teriflunomide, con 0.21 y 0.28 para ublituximab contra 2.79 y 2.83 con teriflunomide(24).

En un estudio publicado por Brown y colaboradores en el año 2019, se analizaron grupos de pacientes tratados con alta eficacia contra baja eficacia. El objetivo primario fue la conversión hacia variante progresiva. Los pacientes que recibieron fingolimod, alemtuzumab y Natalizumab (alta eficacia) tuvieron un menor riesgo de conversión a variante secundaria que los pacientes que recibieron acetato de glatiramer e interferón (baja eficacia). A los 5 años, el 7% de alta eficacia había progresado vs. el 12% de baja eficacia. A los 9 años, el 16% vs el 27%(25).

Por último, el estudio de cohorte realizado por Harding y colaboradores, se incluyeron dos grupos, el primero, con una estrategia de tratamiento inicial intensivo, con medicamentos de alta eficacia, el segundo se inició con fármacos de baja eficacia, con posterior escala a alta eficacia. El objetivo primario fue el medir el EDSS a los 5 años del tratamiento. El cambio promedio de EDSS en el grupo de tratamiento intensivo fue de +0.3, mientras en el grupo de escalar fue de +1.2. Los pacientes que entraron al grupo intensivo tenían peor pronóstico inicial, ya que presentaban factores como enfermedad más activa. Este estudio sugiere

que el abordaje de escalar fármacos puede ser inadecuado para prevenir secuelas a largo plazo(26).

El **objetivo general** de este estudio es evaluar los cambios en la funcionalidad en pacientes con esclerosis múltiple posterior al inicio de tratamiento de alta eficacia en el Hospital de Especialidades Puebla. La funcionalidad se evaluó con la escala de discapacidad llamada EDSS (Expanded Disability Status Scale).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La esclerosis múltiple es la principal causa de discapacidad en pacientes jóvenes por cualquier enfermedad neurológica no traumática. Las secuelas por esclerosis múltiple se pueden medir en una escala de discapacidad que se llama EDSS. Los pacientes con esclerosis múltiple generalmente tienen entre 20 a 40 años, son parte importante en su familia, pues muchos son el sostén económico de la misma, y las secuelas afectan su vida diaria, pues muchos no pueden realizar sus actividades básicas, incluso tienen que dejar sus trabajos, por lo que esto causa un gran impacto en ellos y en sus familias.

Con los lineamientos de tratamiento actuales publicadas en las guías de práctica clínica mexicana, los medicamentos iniciales para tratar la esclerosis múltiple son los interferones, los cuales se consideran actualmente de baja eficacia, ya que el índice de brotes anuales de los pacientes sometidos a este tratamiento es alto.

El objetivo de este estudio es demostrar que los pacientes mejoran su grado de discapacidad una vez que se inicia el tratamiento de alta eficacia. En el hospital se cuenta con rituximab, el cual es antagonista CD20, por lo que disminuye la producción de anticuerpos específicos contra la mielina. Actualmente es bien tolerado, sin embargo, por el costo no se utiliza de primera línea.

¿Cuál es el cambio en la funcionalidad en pacientes con esclerosis múltiple posterior al inicio de tratamiento de alta eficacia en pacientes del Hospital de Especialidades Puebla?

3. JUSTIFICACIÓN.

MAGNITUD: La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica, neurodegenerativa del sistema nervioso central, la cual afecta principalmente a personas jóvenes, dejando secuelas en los pacientes, que ocasionan discapacidad en ellos. Los tratamientos de alta eficacia tienen una menor prevalencia de secuelas comparado con la terapia convencional. Se ha demostrado en múltiples estudios aleatorizados que los pacientes con tratamiento de alta eficacia tienen una disminución en el EDSS, además de menor formación de lesiones, disminución de las lesiones desmielinizantes previas, entre otras.

El costo de los medicamentos de alta eficacia es muy alto, en comparación con los tratamientos de baja eficacia como los interferones, sin embargo, utilizar baja eficacia a la larga genera mayor discapacidad, por lo que el costo global es mayor.

Los tratamientos de alta eficacia se deberían utilizar desde un inicio, para reducir las secuelas en los pacientes y mejorar su calidad de vida.

TRASCENDENCIA: La trascendencia de esta investigación es iniciar el tratamiento de alta eficacia lo más pronto posible en pacientes con esclerosis múltiple del Hospital de Especialidades de Puebla, ya que se ha demostrado en otros estudios que el inicio temprano disminuye el número de lesiones, la discapacidad y las secuelas a largo plazo.

FACTIBILIDAD: Este estudio es factible, ya que el Hospital de Especialidades de Puebla es un hospital de referencia de pacientes con esclerosis múltiple, por lo que se puede acceder a expedientes clínicos de los pacientes, a la consulta externa de neurología y valorar a los pacientes, obteniendo la información necesaria para realizar esta investigación.

VIABILIDAD: Este estudio es viable, ya que se cuenta con apoyo del personal del servicio de neurología, medicina interna y archivo hospitalario, así como también con el apoyo y conocimientos científicos de los asesores del proyecto, quienes cuentan con experiencia en la realización y publicación de estudios de investigación.

4 MATERIAL Y MÉTODOS.

Tipo de estudio

Se realizó un estudio longitudinal, descriptivo, retrospectivo, homodémico, unicéntrico, realizado de julio 2024 a diciembre 2024.

Se llevó a cabo en el Hospital de Especialidades Puebla, Unidad Médica de Alta Especialidad “General de División Manuel Ávila Camacho”, específicamente en el servicio de neurología, obteniéndose información de los expedientes médicos de los pacientes.

Pacientes

Los criterios de inclusión al estudio fueron: Pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple del Hospital de Especialidades Puebla. Pacientes que previamente recibieron tratamiento médico de baja o moderada eficacia para esclerosis múltiple. Pacientes que iniciaron tratamiento de alta eficacia de esclerosis múltiple por primera vez y pacientes mayores de 18 años del Hospital de Especialidades Puebla.

Los criterios de exclusión fueron pacientes con otra enfermedad neurológica. Los criterios de eliminación fueron pacientes que presentaron reacciones adversas al medicamento de alta eficacia, pacientes que hallan fallecido durante el estudio y pacientes cuyo expediente estuviera incompleto.

El diseño y tipo de muestreo fue determinístico, el tamaño de la muestra fue a conveniencia del investigador. Pacientes que se encontraron en seguimiento en consulta externa de neurología del Hospital de Especialidades Puebla durante el periodo de tiempo de julio 2024 a diciembre 2024.

Instrumentos

La técnica y procedimientos inició cuando se autorizó por el Comité de Investigación del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “General

de División Manuel Ávila Camacho”. Se acudió a consulta externa del servicio de Neurología en búsqueda de pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple. Se llenó la hoja de recolección de datos con las variables implicadas (edad, sexo, tiempo de diagnóstico, tratamiento previo, EDSS basal y EDSS a los 6 meses de inicio de tratamiento de alta eficacia), en un periodo del 01 de julio del 2024 al 31 de diciembre de 2024. Con la información recabada, se realizó una base de datos en una hoja de cálculo del programa Excel para el procesamiento de la información. Se realizó el análisis estadístico y se procedió a redactar la tesis. Se identificó y se relacionó funcionalidad de los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística no paramétrica. Todos los cálculos se realizaron con el software IBM Statistical Package for the Social Sciences versión 30.0.0.0 (172).

Aspectos éticos

En cuanto a los aspectos éticos. Se pretende realizar este estudio conforme a los reglamentos de la Ley General de salud en materia de investigaciones para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos vigente, en las Normas y Reglamentos en materia de investigación del IMSS y con base a la Asociación Médica Mundial (AMM) que ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, el Código de Nuremberg y las normas del Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas (CIOMS) se consideraron los tres principios éticos generales dentro de la investigación clínica:

Principio de Respeto: Todo individuo debe ser tratado como agente autónomo.

Principio de beneficencia: El individuo debe ser tratado de manera ética no solo respetando sus decisiones y protegiendo de algún daño, sino también asegurar su bienestar.

Principio de Justicia: La distribución de beneficios y obligaciones debe realizarse de manera equitativa

Plasmados mediante el consentimiento informado, el cual estará compuesto por tres elementos: información, comprensión y voluntariedad.

Siempre y cuando se pretenda promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica donde se enviará el protocolo de la investigación para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Y de ser aceptado y validado se llevará a cabo un estudio en el cual no se pondrá en riesgo la vida del paciente, no se atentará contra los valores universales o normas de conducta moral en nuestro medio social, toda la información será de carácter confidencial, bajo consentimiento de la dirección del hospital y procurando siempre los derechos humanos y la confidencialidad de la información obtenida.

Proponemos a los comités de Ética en Investigación y al de investigación en Salud permita se lleve a cabo el presente protocolo de estudio, esperando que los resultados obtenidos nos den la oportunidad de identificar y plantear abordajes acordes a las lesiones identificadas.

Por último, el estudio se llevará a cabo de acuerdo a la Ley General de salud y de acuerdo a los lineamientos a la Ley General de Protección de Datos Personales.

Los objetivos específicos del estudio son identificar rango de edad más prevalente en los pacientes con esclerosis múltiple del Hospital de Especialidades Puebla, establecer si existe diferencia entre ambos sexos en los pacientes con esclerosis múltiple del Hospital de Especialidades Puebla, definir el tiempo de diagnóstico en los pacientes con esclerosis múltiple del Hospital de Especialidades Puebla, determinar el medicamento previo al cambio a alta eficacia en los pacientes con

esclerosis múltiple del Hospital de Especialidades Puebla, establecer el EDSS inicial en los pacientes con esclerosis múltiple del Hospital de Especialidades Puebla, identificar el EDSS a los 6 meses en los pacientes con esclerosis múltiple del Hospital de Especialidades Puebla y describir los cambios en funcionalidad en los pacientes con esclerosis múltiple del Hospital de Especialidades Puebla

5 RESULTADOS.

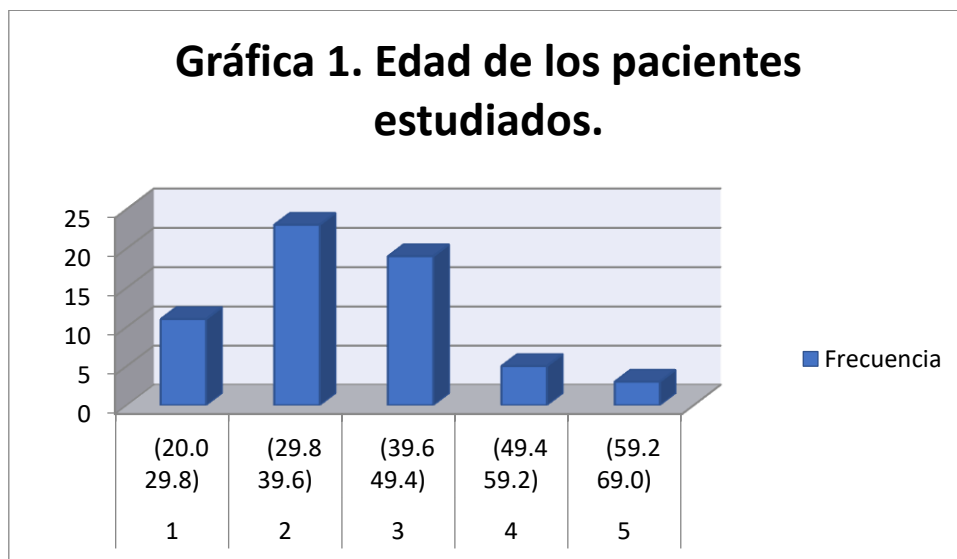
Este trabajo se enfocó en valorar la funcionalidad en pacientes con esclerosis múltiple del Centro Médico Nacional “General de División Manuel Ávila Camacho”, por lo que se diseñó un estudio descriptivo, longitudinal, homodémico, unicéntrico, en el cual se valoró la escala de EDSS, aplicada antes y después del cambio de tratamiento médico a alta eficacia, con un período de tiempo de seguimiento de 6 meses. Se obtuvo una muestra de 61 pacientes a conveniencia, con diagnóstico de esclerosis múltiple, y que cumplieron los criterios de inclusión al estudio.

Edad.

Respecto a la edad, se obtuvo una media de 38.5 años, con una desviación estándar de 10.13 años (ver tabla 1 y gráfica 1)

Tabla 1: Edad en pacientes con esclerosis múltiple							
Edad	Media	Mediana	Moda	DE	Varianza	Rango mínimo	Rango máximo
61	38.5	38.0	30	10.13	102.686	20	69

Fuente: Hoja de recolección de datos



Fuente: Hoja de recolección de datos

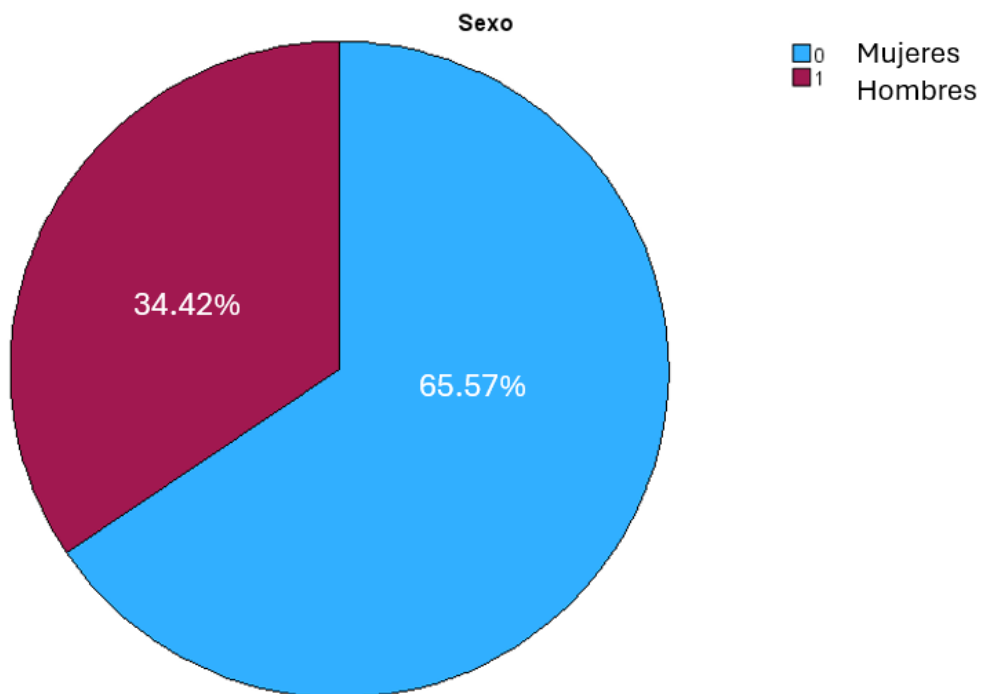
Sexo.

Se obtuvieron los siguientes resultados: el 65.5% de los pacientes son mujeres y el 34.4% son hombres (ver tabla 2 y gráfica 2)

Tabla 2: Sexo en pacientes con esclerosis múltiple				
Sexo	Sexo	Pacientes	Proporción	Porcentaje
61	Mujer	40	0.6557	65.57%
	Hombre	21	0.3442	34.42%
	Total	61	1	100%

Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfica 2. Sexo en pacientes con esclerosis múltiple



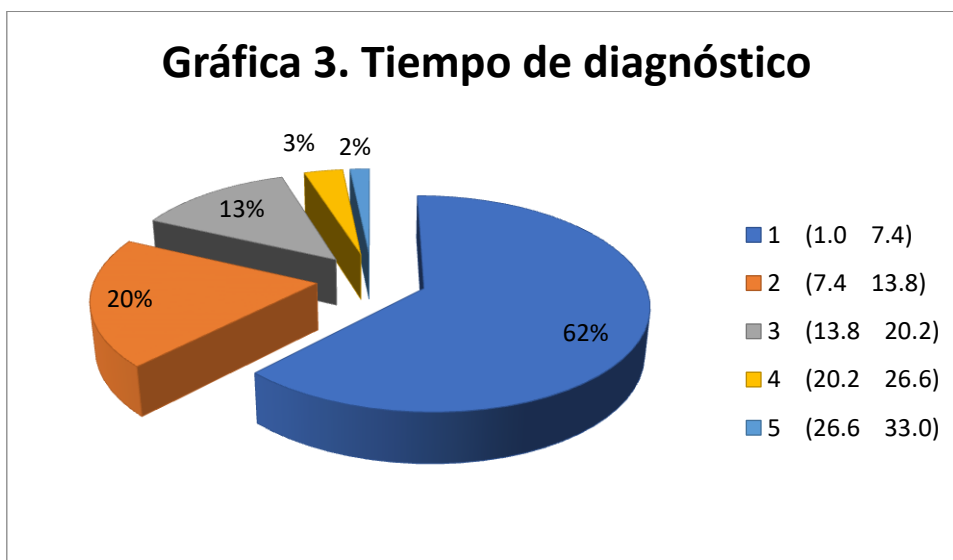
Fuente: Hoja de recolección de datos

Tiempo de diagnóstico.

El tiempo de diagnóstico de esclerosis múltiple, fue de 7.54 años en promedio, con una desviación estándar de 6.79 años. (Ver tabla 3 y gráfico 3)

Tabla 3: Tiempo de diagnóstico en pacientes con esclerosis múltiple							
Años de diagnóstico	Media	Mediana	Moda	DE	Varianza	Rango mínimo	Rango máximo
61	7.54	6.00	2	6.798	46.219	1	33

Fuente: Hoja de recolección de datos



Fuente: Hoja de recolección de datos

Tratamiento previo.

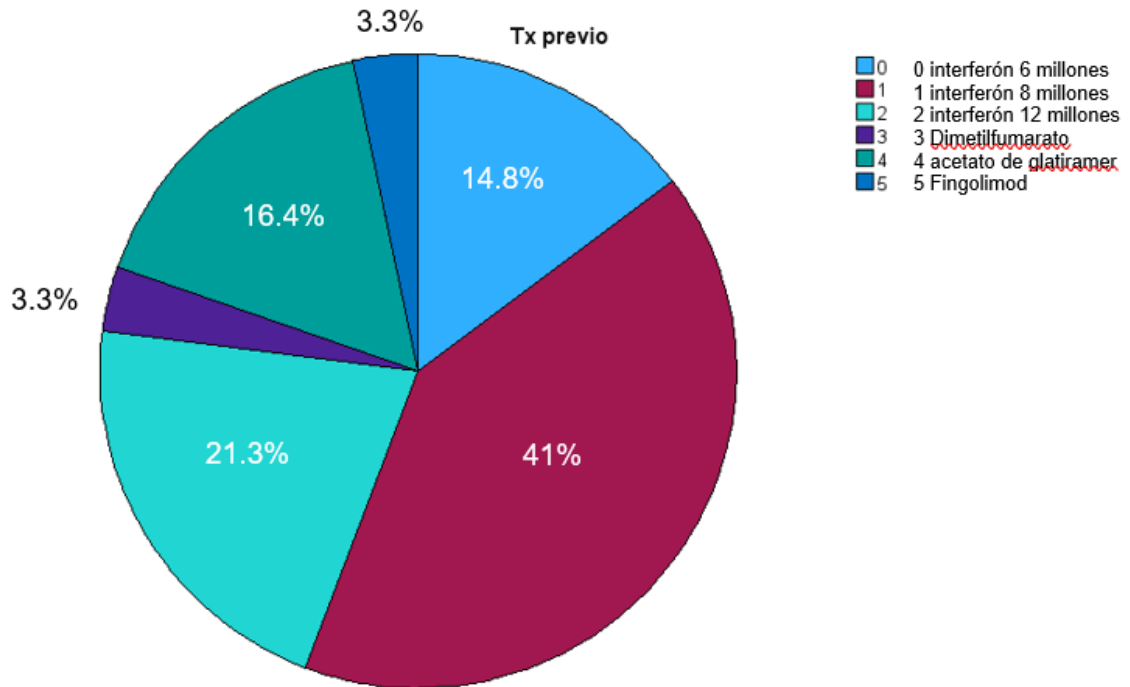
Del tratamiento previo, en los 61 pacientes, se observó que el 41%, (25 pacientes) presentaban tratamiento previo con interferón de 8 millones, mientras el 21.3% (13 pacientes, su tratamiento era interferón 12 millones. El 16.4% (10 pacientes) presentó tratamiento con acetato de glatiramer. El 14.8% (9 pacientes) recibía

tratamiento con interferón 6 millones. Por último, con 3.3% y 3.3% (2 pacientes respectivamente), presentaban tratamiento con dimetilfumarato y fingolimod. (Ver tabla 4 y gráfica 4)

Tabla 4: Tratamiento previo en pacientes con esclerosis múltiple				
Tratamiento previo	Medicamento	Pacientes	Proporción	Porcentaje
61	Interferón 6 millones	9	0.1475	14.75
	Interferón 8 millones	25	0.4098	40.98
	Interferón 12 millones	13	0.2131	21.31
	Dimetilfumarato	2	0.0327	3.27
	Acetato de glatiramer	10	0.1639	16.39
	Fingolimod	2	0.0327	3.27
	Total	61	1	100

Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfica 4. Tratamiento previo en pacientes con esclerosis múltiple.



Fuente: Hoja de recolección de datos

EDSS basal.

Se encontró que el EDSS basal tiene una media de 4.18 puntos y una desviación estándar de 1.93. (Ver tabla 5)

EDSS basal	Media	Mediana	Moda	DE	Varianza	Rango mínimo	Rango máximo
61	4.18	5.00	2.0	1.9387	3.759	1.0	7.5

Fuente: Hoja de recolección de datos

EDSS a los 6 meses.

El EDSS a los 6 meses de inicio de tratamiento de alta eficacia en promedio de fue de 3.90, con una desviación estándar de 1.966. (Ver tabla 6)

Tabla 6: EDSS a los 6 meses en pacientes con esclerosis múltiple.							
EDSS basal	Media	Mediana	Moda	DE	Varianza	Rango mínimo	Rango máximo
61	3.90	4.00	2.0	1.966	3.865	1.0	7.0

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

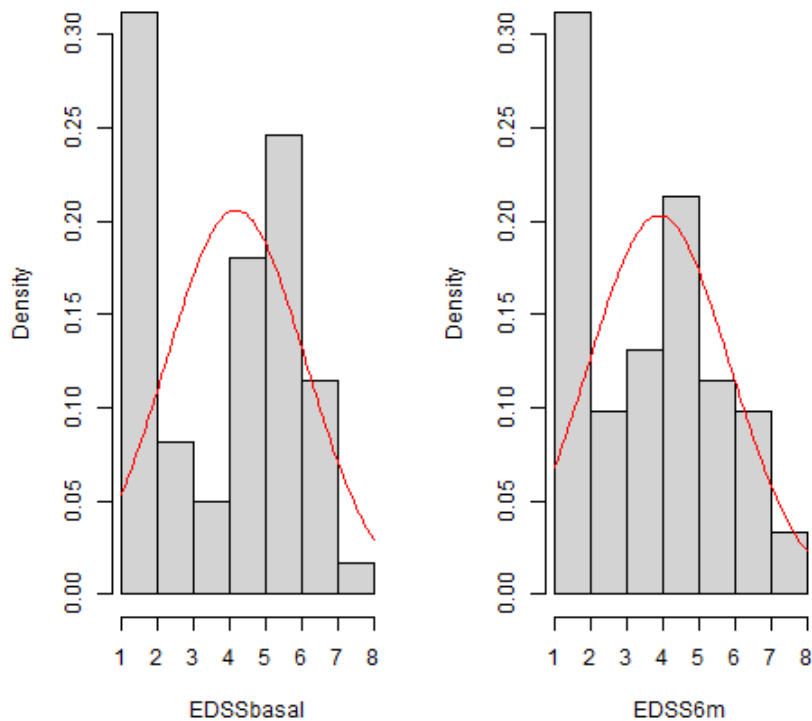
Se realizó prueba de normalidad con la ecuación de Kolmogorov-Smirnov para determinar el tipo de análisis estadístico a utilizar. Los valores presentaban una distribución no normal, obteniéndose un valor de P de <0.001. (ver tabla 7 y gráfico 5)

Tabla 7. Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

Test	Statistic	P Value
Henze-Zirkler	2.286	<.001

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfico 5. Pruebas de normalidad EDSS basal y EDSS a los 6 meses.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Relación entre EDSS basal y EDSS 6 meses.

Los pacientes con esclerosis múltiple, se determinó EDSS basal y EDSS a los 6 meses, y se analizó con la prueba de Wilcoxon, encontrando una P 0.01. (Ver tabla 8 y 9 y gráfico 6 y 7)

Tabla 8 y 9. Prueba de Wilcoxon EDSS basal y EDSS 6 meses.

Resumen de contrastes de hipótesis				
	Hipótesis nula	Prueba	Sig. ^{a,b}	Decisión
1	La mediana de diferencias entre EDSS basal y EDSS 6m es igual a 0.	Prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas	.010	Rechace la hipótesis nula.

a. El nivel de significación es de .050.
 b. Se muestra la significancia asintótica.

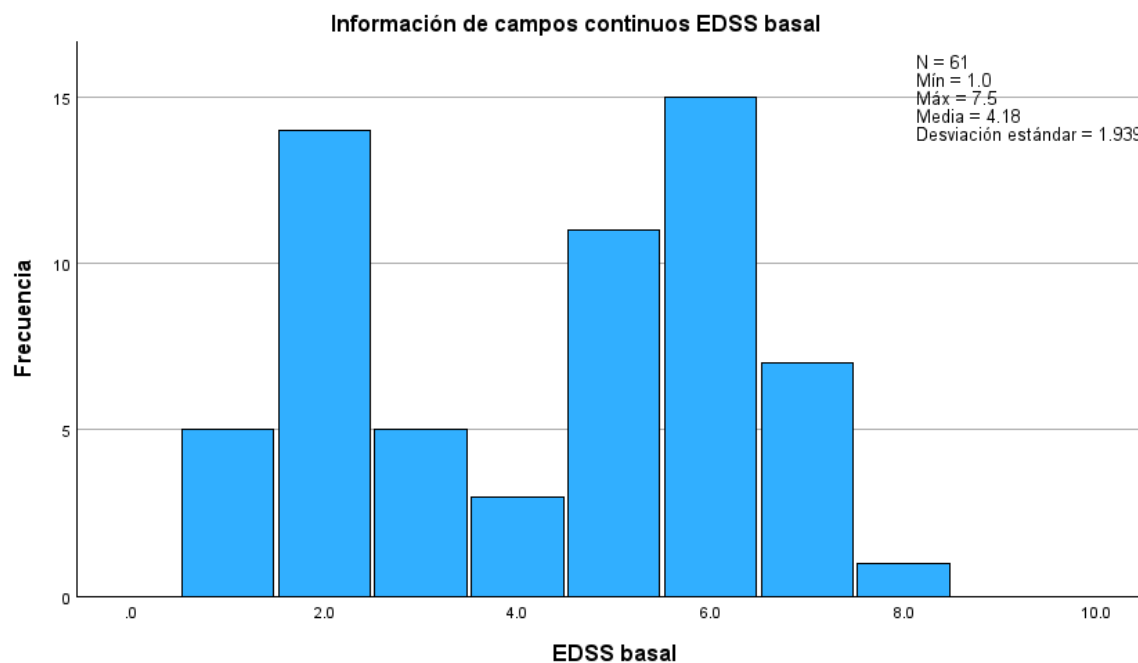
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Resumen de prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas

N total	61
Estadístico de prueba	69.500
Error estándar	36.187
Estadístico de prueba estandarizado	-2.570
Sig. asintótica (prueba bilateral)	.010

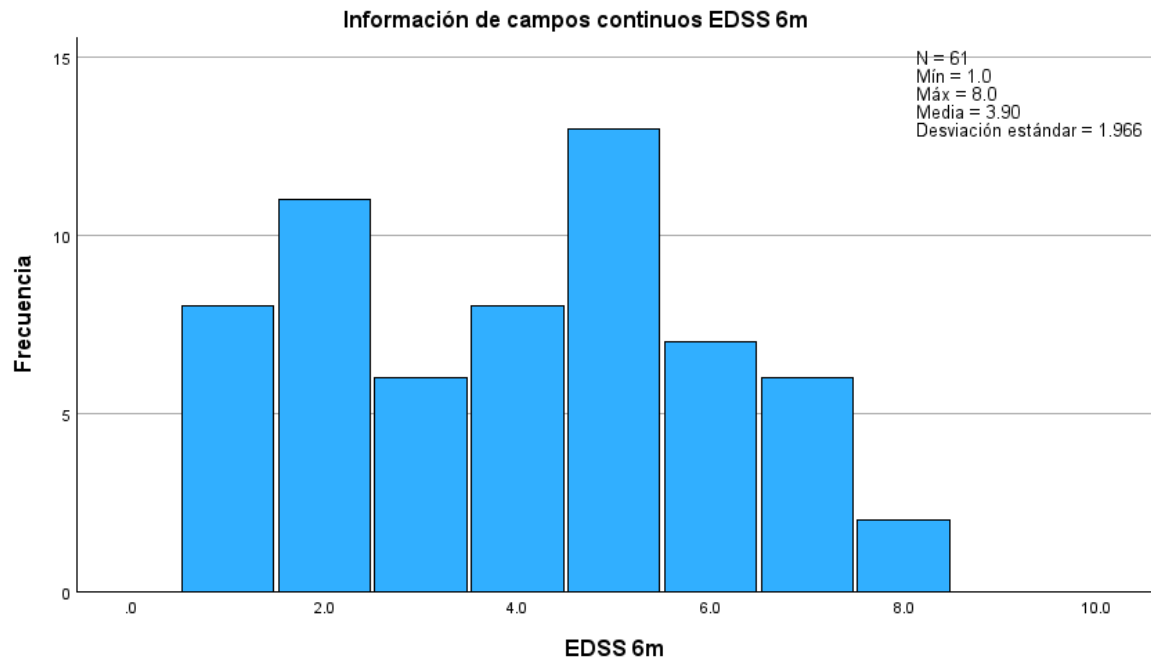
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 6. Prueba de Wilcoxon EDSS basal.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 7. Prueba de Wilcoxon EDSS a los 6 meses.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

6 DISCUSIÓN.

Se realizó un estudio en el Hospital de Especialidades Puebla, en el que se valoraron pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple, para valorar la funcionalidad antes y después del cambio de tratamiento a terapia de alta eficacia. El seguimiento realizado fue a 6 meses y se documentaron los datos clínicos del expediente clínico. El estudio fue longitudinal, homodémico, descriptivo, unicéntrico. Se obtuvieron 61 pacientes a conveniencia, con diagnóstico de esclerosis múltiple.

Respecto a la edad, se obtuvo una media de 38.5, con una desviación estándar de 10.13. De acuerdo con la literatura, como el publicado por Thompson y colaboradores en 2017(7), la edad promedio de los pacientes con esclerosis múltiple se encuentra entre 20 y 50 años. En otros estudios, como el de Jakimovski y colaboradores en 2024 (12), la edad promedio del diagnóstico es a los 32 años. El estudio de Filippi y colaboradores del año 2018 (1), informa que habitualmente la edad en que se realiza el diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente es entre los 20 y 35 años. En el estudio el rango de edad de los pacientes es de 20 a 69 años. Hay que considerar que la edad de este estudio no fue al momento del diagnóstico, sino al momento del cambio de tratamiento a alta eficacia, por lo que los parámetros encontrados coinciden con la mayoría de los estudios publicados.

Se encontró que el sexo de los pacientes del estudio fue de un 65.5% mujeres y 34.4% hombres. De acuerdo con Filippi y colaboradores, en 2018(1) reportaron una relación mujeres:hombres de 3:1. En el estudio también hubo predominio de mujeres, como en la literatura reportada.

El tiempo de diagnóstico encontrado en el estudio fue de 7.54 años en promedio, con una desviación estándar de 6.79 años. Con un rango mínimo de 1 año de diagnóstico y rango máximo de 33 años. La mayoría de los pacientes (62%) se encontraban en un rango de diagnóstico de 1 a 7.4 años.

Tratamiento previo.

El medicamento que tenía mayor uso en los pacientes con esclerosis múltiple de este estudio fue el interferón de 8 millones, con el 41% de los pacientes. En segundo lugar, se ubicó el interferón de 12 millones con 21.3% y en tercer lugar el acetato de glatiramer con 16.4%. Históricamente, el tratamiento modificador de la enfermedad de inicio fueron los interferones y el acetato de glatiramer, como lo menciona el estudio de Hauser en 2020(5), sin embargo, de acuerdo con múltiples estudios en los que se evaluó a los medicamentos, principalmente anti-CD20, como el rituximab, comparado contra placebo, en el estudio Hermes del 2008(20), mostrando resultados favorables en cuanto al número de lesiones, lesiones nuevas que captan contraste y brotes.

Los estudios OPERA I y II de Hauser, publicados en 2017, también compararon un anti-CD 20, el ocrelizumab, en esta ocasión contra interferón. El índice anual de brotes, progresión de discapacidad y mejoría de discapacidad fue mucho mejor en el grupo de ocrelizumab que en el de placebo. También hubo mejoría en cuanto a las lesiones que captan contraste y lesiones hiperintensas en T2 (22).

El estudio ASCLEPIO publicado por Hauser en 2020(23), comparó ofatumumab contra teriflunomide. El índice anual de brotes, la discapacidad y lesiones que captan contraste fue superior en el grupo de ofatumumab. Además, comparó biomarcadores sanguíneos como el neurofilamento ligero, el cual tuvo menores concentraciones séricas en el grupo de ofatumumab.

Los estudios previamente mencionados, fueron fundamentales para que el tratamiento de la esclerosis múltiple, actualmente, se basa en iniciar un tratamiento de alta eficacia en pacientes que nunca han recibido terapia, sin embargo, en el hospital, está establecido que se debe iniciar con tratamiento de

baja eficacia, y posteriormente, en caso de progresión, hipersensibilidad o efectos adversos no deseados, se cambia a terapia de alta eficacia, como rituximab.

El EDSS basal encontrado en el estudio fue de 4.18 en promedio, con una desviación estándar de 1.93. El EDSS a los 6 meses de inicio de tratamiento de alta eficacia fue de 3.90, con una desviación estándar de 1.96. No se encontraron estudios para determinar el EDSS basal en pacientes con tratamiento de baja y moderada eficacia con escalamiento a alta eficacia.

El objetivo del estudio fue comparar el EDSS basal, previo al inicio de tratamiento de alta eficacia, con el EDSS a los 6 meses de inicio del tratamiento de alta eficacia. Se analizó mediante la prueba de Wilcoxon obteniéndose P significativa. No se encontraron estudios similares en los últimos años, ya que en los países de primer mundo, el tratamiento de esclerosis múltiple se inicia con terapia de alta eficacia.

La media de EDSS a los 6 meses presentó una disminución del 6.7% respecto al valor de EDSS basal o previo al inicio del tratamiento de alta eficacia. Una disminución mayor al 5% en el EDSS, nos indica que el medicamento es eficaz, por lo cual se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna en la que sí existe diferencia entre las variables.

El estudio presenta ciertas limitaciones. La principal es el tiempo de evaluación, ya que para valorar la discapacidad se requiere un tiempo mayor de seguimiento. Otra limitación es el tratamiento de alta eficacia utilizado. En el hospital sólo se cuenta con rituximab, el cual es un medicamento utilizado "off-label" en el primer mundo. No se cuenta con ocrelizumab, natalizumab, entre otros medicamentos de alta eficacia. Se requiere también valorar el período de "NEDA" (No evidence of disease activity) en los pacientes con esclerosis múltiple, el cual valora que no haya evidencia de actividad en los pacientes, incluyendo actividad clínica y radiológica, por lo que se necesita solicitar resonancia magnética de encéfalo para valorar lesiones que capten contraste, nuevas lesiones y si disminuyen las

lesiones viejas. También se necesita valorar el índice de brotes anual, para determinar si presenta eficacia o no el medicamento.

Con el estudio, se demostró que los medicamentos de alta eficacia, en este caso el rituximab, es un medicamento que mejora la funcionalidad a corto plazo en los pacientes mejorando la calidad de vida, evolución, costos y pronóstico. También se espera que disminuya la discapacidad a largo plazo, la cual no fue evaluada en este estudio. Asimismo, se necesitan más estudios los cuales valoren la funcionalidad en un plazo de tiempo mayor, además que evalúen las lesiones en resonancia y el índice anual de brotes. Los pacientes de este estudio iniciaron con terapia de baja o moderada eficacia, como está normado en el país, sin embargo, con los hallazgos de este estudio, el tratamiento de alta eficacia debe de iniciarse al momento del diagnóstico.

7 CONCLUSIONES.

- La edad de los pacientes al momento del estudio fue una media de 38.5 años.
- El sexo de los pacientes tuvo predominio en mujeres, con un 65.5%, mientras los hombres representaron el 34.4% de la población.
- El tiempo de diagnóstico en promedio de los pacientes fue de 7.54 años, sin embargo, el 62% presentaron un tiempo de diagnóstico de 1 a 7.4 años.
- El tratamiento previo más prevalente fue con interferón de 8 millones de unidades, con un 41%, en segundo y tercer lugar se encontró el interferón de 12 millones y el acetato de glatiramer, con 21.3% y 16.4% respectivamente.
- Se encontró un EDSS basal en promedio de 4.18 y un EDSS a los 6 meses de 3.90.
- Hubo una mejoría del 6.7% respecto al EDSS previo al inicio del tratamiento de alta eficacia y a los 6 meses de haber iniciado.
- El medicamento de alta eficacia presentó eficacia al mejorar más de un 5% la funcionalidad de los pacientes en un período de 6 meses.
- La terapia de alta eficacia se debe iniciar al momento del diagnóstico de los pacientes con esclerosis múltiple para evitar secuelas a largo plazo, discapacidad, mejorar costos y calidad de vida.

8 BIBLIOGRAFÍA.



1. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Dec 1;4(1).
2. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jan 11;378(2):169–80.
3. Baskaran AB, Grebenciucova E, Shoemaker T, Graham EL. Multiple Sclerosis. Vol. 19, *Journal of Clinical Neurology (Korea)*. Korean Neurological Association; 2023. p. 217–29.
4. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. Vol. 325, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2021. p. 765–79.
5. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. Vol. 133, *American Journal of Medicine*. Elsevier Inc.; 2020. p. 1380-1390.e2.
6. Dighriri IM, Aldalbahi AA, Albeladi F, Tahiri AA, Kinani EM, Almohsen RA, et al. An Overview of the History, Pathophysiology, and Pharmacological Interventions of Multiple Sclerosis. *Cureus*. 2023 Jan 2;
7. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Vol. 17, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 162–73.
8. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. Vol. 391, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 1622–36.
9. Saez-Calveras N, Stuve O. The role of the complement system in Multiple Sclerosis: A review. Vol. 13, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
10. Attfeld KE, Jensen LT, Kaufmann M, Friese MA, Fugger L. The immunology of multiple sclerosis. Vol. 22, *Nature Reviews Immunology*. Nature Research; 2022. p. 734–50.

11. Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-Hussaniy HA. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine (United States)*. 2024 Feb 23;103(8):E37297.
12. Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, Morrow SA, Benedict RH, Zipp F, et al. Multiple sclerosis. Vol. 403, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2024. p. 183–202.
13. Phd B, Gnocchi DC, Florence I, Amato MP, Benedict RHB, Amato MP, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues [Internet]. Vol. 19, *Lancet Neurol*. 2020. Available from: www.thelancet.com/neurology
14. Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, Filippi M, Geurts JJ, Hamalainen P, et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology*. 2018 Feb 6;90(6):278–88.
15. Berkovich RR. Acute Multiple Sclerosis Relapse [Internet]. Available from: www.ContinuumJournal.com
16. Steinman L. Immunology of relapse and remission in multiple sclerosis. Vol. 32, *Annual Review of Immunology*. Annual Reviews Inc.; 2014. p. 257–81.
17. Berkovich R, Agius MA. Mechanisms of action of ACTH in the management of relapsing forms of multiple sclerosis. Vol. 7, *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2014. p. 83–96.
18. Selmaj K, Cree BAC, Barnett M, Thompson A, Hartung HP. Multiple sclerosis: time for early treatment with high-efficacy drugs. Vol. 271, *Journal of Neurology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2024. p. 105–15.
19. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, Zhao M, Cameron C, Häring DA, et al. Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. *J Comp Eff Res*. 2021 Apr 1;10(6):495–507.

20. Hauser SL, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, Panzara M, et al. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [Internet]. 2008. Available from: www.nejm.org
21. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2012 Nov 1;380(9856):1819–28.
22. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jan 19;376(3):221–34.
23. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2020 Aug 6;383(6):546–57.
24. Steinman L, Fox E, Hartung HP, Alvarez E, Qian P, Wray S, et al. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2022 Aug 25;387(8):704–14.
25. Brown JWL, Coles A, Horakova D, Havrdova E, Izquierdo G, Prat A, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy with Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2019 Jan 15;321(2):175–87.
26. Harding K, Williams O, Willis M, Hrastelj J, Rimmer A, Joseph F, et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients with Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019 May 1;76(5):536–41.

9 ANEXOS

Anexo 1. Solicitud de excepción a la carta de consentimiento informado.

 **GOBIERNO DE MÉXICO** |  **IMSS** | DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE Hospital de Especialidades de Puebla

Fecha: 15 – octubre - 2024

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de **Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades Puebla Centro Médico Nacional “General de división Manuel Ávila Camacho”** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **CAMBIOS EN FUNCIONALIDAD EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE POSTERIOR A INICIO DE TRATAMIENTO DE ALTA EFICACIA EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA**, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Edad
- b) Sexo
- c) Fecha de diagnóstico de esclerosis múltiple
- d) Tratamiento de esclerosis múltiple
- e) EDSS basal
- f) EDSS a los 6 meses
- g) Tratamiento de alta eficacia

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS


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

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **CAMBIOS EN FUNCIONALIDAD EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE POSTERIOR A INICIO DE TRATAMIENTO DE ALTA EFICACIA EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA** cuyo propósito es producto **TESIS**

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

Atentamente
Nombre: **María del Rayo Juárez Santiesteban**
Categoría contractual: **Médico de base**
Investigador(a) Responsable

Calle 2 Norte No. 2004, Col. Centro, Puebla, Puebla.
Tel. 222 2424520, Ext. 61315. www.imss.gob.mx

 **2024**
Felipe Carrillo
PUERTO
PRESIDENTE DEL INSTITUTO NACIONAL DE ELECTRICIDAD Y ENERGÍA
RECONOCIMIENTO Y CATERING
DEL MEXICO

Anexo 2. Hoja de recolección de datos.

Protocolo: CAMBIOS EN FUNCIONALIDAD EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE POSTERIOR A INICIO DE TRATAMIENTO DE ALTA EFICACIA EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA

Autores: Dr. Diego Romero Dávalos. Médico residente de cuarto año de Medicina Interna UMAE Hospital de Especialidades Puebla. Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban. Médico adscrito al servicio de Alergología del Hospital de Especialidades Puebla. Dr. René Moreno Morales. Médico adscrito al servicio de Neurología del Hospital de Especialidades Puebla

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Nombre del paciente _____

Número de seguridad social _____

Edad _____

Sexo: F () M ()

Medicamento previo:

Interferón 6M () Interferón 8M () Interferón 12M ()

Dimetilfumarato () Acetato de glatiramer () Fingolimod ()

EDSS Basal _____

EDSS 6 meses _____

Medicamento actual:

Rituximab () Natalizumab () Otro ()

Anexo 3. Escala EDSS.

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

- 0= examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
- 1.0= ninguna incapacidad pero signos mínimos sólo en un apartado de la FS.
- 1.5= ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
- 2.0= incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).
- 2.5= incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
- 3.0= incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
- 3.5= deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
- 4.0= deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
- 4.5= deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
- 5.0= camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarles en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 sólo, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.
- 5.5= camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual

Anexo 3. Escala EDSS (continuación).

es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.

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

Anexo 4. Variables y escala de medición.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Valores
1 Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Número de años cumplidos al momento del cambio de tratamiento	Cuantitativa	Discreta	Años
2 Sexo	Condición orgánica que diferencia al hombre de la mujer	Características biológicas y fisiológicas que distinguen al hombre y a la mujer	Cualitativa	Dicotómica	0 femenino 1 masculino
3 Tiempo de diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de esclerosis múltiple	Número de años desde el diagnóstico hasta el cambio de tratamiento	Cuantitativa	Discreta	Años
4 Tratamiento previo	Fármacos utilizados para el tratamiento de la esclerosis múltiple	Medicamento utilizado antes del cambio a alta eficacia	Cualitativa	Nominal	0 interferón 6 millones 1 interferón 8 millones 2 interferón 12 millones 3

								Dimetilfum arato
								4 acetato de glatiramer
								5 Fingolimod
5	EDSS basal	Escala para valoración de discapacidad y funcionalidad en pacientes con esclerosis múltiple.	para	Puntaje obtenido al aplicar la escala al momento del cambio de tratamiento	al	Cualitativa	Ordinal	A mayor número, mayor grado de discapacidad y va del 0 al 10
6	EDSS a los 6 meses	Escala para valoración de discapacidad y funcionalidad en pacientes con esclerosis múltiple.	para	Puntaje obtenido al aplicar la escala 6 meses posterior a inicio de tratamiento de alta eficacia	al	Cualitativa	Ordinal	A mayor número, mayor grado de discapacidad y va del 0 al 10

Anexo 5. Cronograma de actividades.

ACTIVIDAD/ TIEMPO	Julio 2024	Agosto 2024	Septiembre 2024	Octubre 2024	Noviembre 2024	Diciembre 2024
Recopilación bibliográfica						
Elaboración del proyecto						
Desarrollo de la Investigación						
Captura de la Información						
Análisis de datos						
Redacción de resultados						
Escritura de la Tesis						

Anexo 6. Diagrama de flujo.

