



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO



UNIVERSIDAD CES

Un Compromiso con la Excelencia
Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1971 del 22 de marzo de 2007

**FACTORES ASOCIADOS A
ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE REMITENTE DE ALTA
ACTIVIDAD EN POBLACIÓN CLÍNICA DE MEDELLÍN**

**HELENA JIMÉNEZ BURITICÁ
JULIANA GONZÁLEZ GAMBA**

ASESORES:

Dr. JORGE JIMÉNEZ

Dr. JOE MUÑOZ

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ D.C
2020**

FACTORES ASOCIADOS A ESCLEROSIS MULTIPLE RECURRENTE
REMITENTE DE ALTA ACTIVIDAD EN POBLACIÓN CLÍNICA DE MEDELLIN

HELENA JIMÉNEZ BURITICÁ

helenajb0826@gmail.com

Médico y Cirujano

JULIANA GONZÁLEZ GAMBA

Juliana.gonzalez@urosario.edu.co

Médico

Trabajo de investigación para optar al título de
MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA

ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA DR. JORGE JIMÉNEZ
ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA DR. JOE MUÑOZ

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD CES FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ
2020

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

INDICE DE CONTENIDO

| | |
|---|----|
| RESUMEN..... | 5 |
| 1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA..... | 6 |
| 1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 6 |
| 1.2. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA | 7 |
| 1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 8 |
| 2. MARCO TEÓRICO | 9 |
| 3. OBJETIVOS..... | 19 |
| 3.1 OBJETIVO GENERAL | 19 |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 19 |
| 4. METODOLOGÍA..... | 20 |
| 4.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN | 20 |
| 4.2 TIPO DE ESTUDIO..... | 20 |
| 4.3 POBLACIÓN..... | 20 |
| 4.4 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION | 20 |
| 4.7 PRUEBA PILOTO | 24 |
| 4.9 TECNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS | 25 |
| 5. CONSIDERACIONES ÉTICAS | 27 |
| 6. RESULTADOS..... | 28 |
| 7. DISCUSION..... | 34 |
| 8. CONCLUSIONES..... | 38 |
| 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 39 |
| ANEXO 1. Escala de Discapacidad de Kutzke (EDSS)..... | 43 |

RESUMEN

La Esclerosis múltiple es una enfermedad con baja prevalencia en Colombia (7.52 por cada 100.000 habitantes). Se caracteriza por compromiso neurológico cerebral y de medula espinal. Existen varios tipos de EM, siendo el 80% de tipo remitente recurrente. A su vez, un subgrupo de estos pacientes (4-14%) cursa con una enfermedad más agresiva o de alta actividad según estudios a nivel global que además describen factores asociados a este comportamiento.

Este estudio busco determinar la asociación entre variables clínico demográficas descritas como factores de riesgo de alta actividad en una población clínica de Medellín mediante un análisis observacional de corte transversal con información extraída de historias clínicas.

A través de un análisis descriptivo y de correlación entre cada una de las variables y la EMRR AA se encontró que algunos de los factores descritos a nivel mundial no tuvieron asociación y otras variables independientes analizadas si mostraron algún tipo de relación. Resultados que deben ser analizados a profundidad y que son punto de partida para futuras investigaciones.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Esclerosis múltiple afecta más de 2 millones de personas en el mundo (1). La presentación de la Esclerosis Múltiple (EM) depende de varios factores, uno de ellos es la ubicación geográfica. En países de la zona ecuatorial la prevalencia de la enfermedad es baja, por ejemplo, en Colombia es de 7.52 por 100.000 habitantes (2) comparada con países como Canadá donde la prevalencia es de 298 (3) o Argentina que tiene 19.6 por 100.000 habitantes(4).

Respecto a la presentación de la agresividad de la enfermedad, no existen estudios que caractericen el grado de compromiso del paciente en Colombia, y en cuanto a la forma de presentación, se ha descrito que, en la mayoría de los casos, como en el resto del mundo, la más frecuente es la forma Recurrente- Remitente. Sin embargo, existe una diferencia en la prevalencia de las formas de presentación, por ejemplo, la esclerosis múltiple Primaria Progresiva, que es un tipo de EM más severa, en Bogotá tiene una prevalencia de un 3% comparado con otras poblaciones donde llega incluso al 10 y 15% (5), motivo por el cual, se afirma que en Colombia hay una mal llamada “Esclerosis Benigna” existiendo un vacío en esta información ya que no hay estudios locales que nos corroboren que efectivamente tenemos una esclerosis menos agresiva en el país.

Recientemente se está hablando de agresividad enfocada a la actividad de la enfermedad del paciente, esto debido a que empiezan a existir medicamentos que enfocan su perfil terapéutico de acuerdo a esta actividad. Ejemplo de esto hay productos ya aprobados por la agencia regulatoria europea (EMA), estadounidense (FDA) e incluso colombiana (INVIMA), los cuales enfocan su opción terapéutica no solamente a pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente, sino que además tengan alta actividad de la enfermedad.

Los factores asociados a esta agresividad/actividad en Esclerosis múltiple ya se han descrito; factores demográficos que sugieren un curso de la enfermedad más agresiva incluyen el sexo masculino, inicio de la enfermedad después de los 40 años, raza diferente a la raza blanca y fumar (6). De otro lado características clínicas que predicen el riesgo de esclerosis agresiva incluyen las recaídas frecuentes, intervalos cortos entre recaídas, recuperación incompleta de los ataques, síntomas piramidales, cerebelares, esfinterianos o cognitivos y de aparición multifocal(6).

Es difícil describir la cantidad de pacientes que pueden presentar EMRR AA (Esclerosis Múltiple con alta actividad) a nivel mundial, en Latinoamérica y más aún por país. Tampoco tenemos estudios locales que describan la asociación entre estos factores y el comportamiento de la enfermedad en Colombia. Un acercamiento a este conocimiento a través de una población clínica en nuestro país es el comienzo para poder tratar adecuadamente y designar los recursos necesarios para esta enfermedad de alto costo.

1.2. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

El reporte del Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISMED), del 2019 indica que el país pagó por terapias para Esclerosis Múltiple (EM) 115,3 mil millones de pesos (7). Lo que indica que es una enfermedad de alto costo para el sistema de salud colombiano y por lo mismo debería existir claridad y conocimiento del comportamiento de la misma.

La importancia de identificar prevalencia y factores asociados a la actividad de la enfermedad, tiene que ver con que la EM es una enfermedad crónica con múltiples opciones terapéuticas hoy en día. Sin embargo, un paciente puede iniciar una terapia para controlar su enfermedad, pero si se hace con un medicamento inadecuado para su estadio, puede tener complicaciones como la progresión o la presentación de eventos adversos innecesarios que incluso ponen en riesgo la vida y aumentan mucho más los costos del tratamiento. La decisión terapéutica en esta

enfermedad es un constante balance entre riesgo/ beneficio tanto para la clínica del paciente como para el sistema de salud; siempre intentando evitar el riesgo de complicaciones clínicas y a su vez invertir de manera eficaz los recursos disponibles por el sistema de salud.

En términos del sistema y de acceso; conocer el comportamiento de la esclerosis múltiple al menos en una población clínica puede ser el punto de partida para distribuir adecuadamente los recursos.

La realización de un estudio local permitirá hacer descripciones sociodemográficas, reconocer la actividad de los pacientes y así mismo analizar en un periodo específico, como se comporta la enfermedad o que factores influyen la actividad en EM; lo que a su vez permitirá a los especialistas en salud comparar data local con lo usualmente presentado por experiencia europea, canadiense, estadounidense o australiana, entre otros. A la industria farmacéutica le permitirá un mejor entendimiento del mercado colombiano y ajustar estrategias según perfil terapéutico en sus opciones de medicamentos.

Se sabe que la alta actividad en la enfermedad, tanto en pacientes tratados como nuevos con EM recurrente remitente, es un factor predictivo negativo en el pronóstico de la enfermedad (8). Por lo que este estudio pretende generar conocimiento sobre el comportamiento de la EM en una población colombiana, que puede suscitar cambios en la práctica clínica tanto para profesionales médicos, como industria farmacéutica e incluso el sistema de salud del país.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores asociados a esclerosis múltiple recurrente remitente de alta actividad en una población clínica en Medellín para el año 2018?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 FISIOPATOLOGIA DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE

La esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR) es una enfermedad crónica, degenerativa, autoinmune, desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por inflamación y neurodegeneración en etapas tempranas (9). El daño primario está mediado por el ataque inmune probablemente por linfocitos T y B auto reactivos, como también macrófagos que infiltran el SNC. Este ataque lleva a la desmielinización y a daño axonal. Posteriormente en el curso de la enfermedad, la patología progresa en una inflamación más difusa con progresión en la neurodegeneración. La transición entre las fases tempranas y tardías de la enfermedad no es clínicamente clara (9,10)

2.2 EPIDEMIOLOGIA

La EM es la segunda causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes (8,9). Es más frecuente en mujeres y principalmente afecta población entre los 20 a 40 años. Existen factores ambientales relacionados con la presencia de la enfermedad como niveles bajos de Vitamina D, niveles bajos de parasitosis (Hipótesis de Higiene), migraciones caucásicas y Europeas e incluso ya se han descrito genes asociados con la susceptibilidad para desarrollar esclerosis en población caucásica. Ej. HLA-DRB*1501(11).

Se estima que la EM afecta más de dos millones de personas en el mundo(1). Se ha demostrado que es menos frecuente en las regiones tropicales, sin que se hayan identificado con certeza los factores que lo explican(12,13). Es común en Europa, Estados Unidos, Canadá, Nueva Zelanda y el sur de Australia. Es raro en Asia y por mucho tiempo se consideró una enfermedad neurológica rara en áreas como los trópicos americanos y latitudes sur de América, conocido hoy en día como Latino América (LATAM). Sin embargo en los últimos años ha habido un incremento en los pacientes diagnosticados con EM. Esto debido a múltiples factores, incluyendo

mejora en el diagnóstico por el advenimiento de la resonancia magnética, aumento en número de neurólogos y mejoras en la educación médica. Se estima que en LATAM viven alrededor de 580 millones de personas y debido a que por siglos se ha dado una mezcla heterogénea de migraciones, es una población genéticamente compleja, con mezcla de Nativos Americanos, europeos caucásicos y culturas negras Africanas que resulta en una etnia predominante Latino Americana Mestiza. Existen algunos estudios epidemiológicos, genéticos o ambientales que explican la presencia de EM en LATAM y han establecido su relación con la migración Europea(11).

La prevalencia de EM en cada continente también cambia de acuerdo a la geografía, etnia y características ambientales dentro de la región. En latino América, el cuadro es similar. Estudios han mostrado que la prevalencia de EM es variable y parece incrementar al alejarse de la zona ecuatorial hacia el norte y sur del continente. Así, las mayores prevalencias se encuentran en México, Argentina, Chile y Uruguay(11). En Colombia, se han encontrado prevalencias semejantes a otras poblaciones de bajo riesgo, en el año 2013 se describió en 7.52 por cada 100000 habitantes, variando entre 1,48 en Antioquia, 4,98 en Risaralda y 4,41 en Bogotá (2). Sin embargo, no es claro si la baja prevalencia se debe a un subregistro o en realidad es debida a la ubicación geográfica del país.

2.3 IMPACTO ECONÓMICO DE LA ENFERMEDAD

En países donde la prevalencia es alta, el impacto económico de la enfermedad ha sido ampliamente estudiado. En Colombia, a pesar de su baja prevalencia, este impacto es marcado. Para el periodo 2002-2005, la EM fue el diagnóstico que representó el mayor valor recobrado al FOSYGA (FOSYGA Fondo de Solidaridad y Garantías. Fondo para el manejo de recursos del SGSSS) con un monto de cerca de \$ 28 mil millones de pesos en el 1998 y cerca de 19,5 millones de dólares para el periodo descrito (cerca del 80% de lo que Colombia gastó en vacunas para el Programa Nacional de Inmunizaciones) (14,15)

Según el reporte del Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISMED) del 2019 el país pagó por terapias para Esclerosis Múltiple (EM) 115,3 mil millones de pesos (7) lo que reafirma que es una enfermedad de alto costo para el sistema de salud colombiano.

Teniendo en cuenta que es una enfermedad crónica y los costos que implican para el sistema, es de gran importancia conocer cuál es el comportamiento de esta patología en nuestro país.

2.4 ESCLEROSIS MÚLTIPLE AGRESIVA/ACTIVA Y FACTORES ASOCIADOS

Enfocándonos en la EM agresiva han sido vagas o ambiguas las definiciones que se han dado para este tipo de esclerosis, utilizando diferentes parámetros y criterios. Solo hay algo común en todas las definiciones y es la aparición temprana, inesperada de la discapacidad seguido de recaídas (frecuentemente con recuperación incompleta) y actividad de la enfermedad reflejada en la resonancia magnética(9).

Un grupo de autores describe la EM maligna cuando se obtiene un puntaje en la Escala de discapacidad (EDSS) de 6 en los primeros 5 años del inicio de la enfermedad(16). Otro estudio más reciente expandió la definición de agresividad en la esclerosis múltiple e incluyó tres subgrupos basados en el puntaje de la escala EDSS y el tiempo en desarrollar EM secundaria progresiva. Llamaron a los pacientes Esclerosis Múltiple Agresiva 1, en inglés AMS 1, si alcanzaban puntaje 6 de la escala en los primeros 5 años desde el diagnóstico, pacientes con AMS 2 si alcanzaban puntaje 6 para los 40 años de vida y AMS 3 si desarrollaban esclerosis secundaria progresiva en los siguientes tres años después del diagnóstico. Los autores concluyeron que la EM agresiva pudo ser identificada en el 4-14% de los pacientes, dependiendo de la definición usada, y que la mayoría de estos pacientes tienen EM recurrente remitente (9).

Acercando un poco más a nuestra población los conceptos no solo de agresividad sino específicamente de actividad, una revisión reciente liderada por la Doctora Diaz y el Doctor Zarco, de la universidad javeriana de Bogotá, plantean la existencia de un sub-grupo de pacientes con EM-RR que acumulan discapacidad física y cognoscitiva rápidamente a pesar de recibir uno o más tratamientos modificadores de la enfermedad. Anteriormente a este grupo lo denominaban EM agresiva y actualmente se le llama EM altamente activa. (1)

Existen diferentes factores que predicen la EM agresiva, incluyendo factores demográficos, recaídas, características en los síntomas, actividad en la resonancia magnética y otros biomarcadores. Desafortunadamente, la habilidad para predecir el curso clínico individual por paciente es imprecisa; de igual forma, estos factores de riesgo se han reconocido para identificar pacientes con esclerosis múltiple altamente activa. **Figura 1** (1,6):

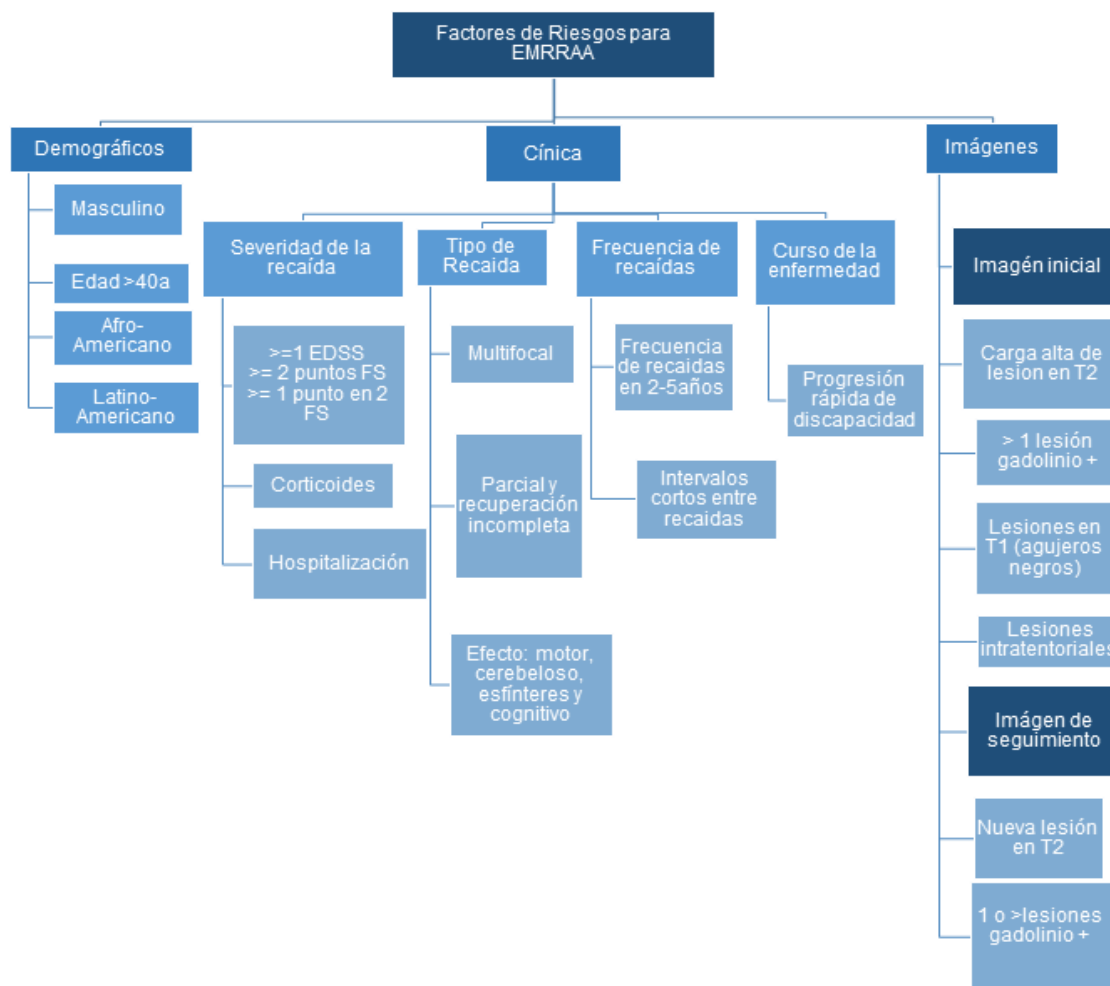


Figura 1. Traducida y modificada de C. Díaz, et al. Factores de Riesgo para EMRRAA. FS: Sistema Funcional. Multiple Sclerosis and Related Disorders 30 (2019) 215–224.

Respecto a los factores demográficos, encontramos que una mayor proporción de hombres alcanzan los escalones de discapacidad y que a su vez lo hacen de forma más rápida. Aquellos que presentan EM después de llegar a los 50 progresan en discapacidad al menos dos veces más rápido que los que se diagnostican a los veinte años. Aunque la relación de edad y discapacidad es lábil por variables confusoras como la discapacidad de base o la atrofia cerebral.

Los afroamericanos alcanzan mayores niveles de discapacidad que los blancos y también se ha visto que los pacientes que necesitan un bastón a los 5 años de la

enfermedad, 64.5% son fumadores. Sin embargo, la tasa en la que fumadores y no fumadores alcanzaban la discapacidad no fue estadísticamente diferente (6) Razón por la cual este factor se incluye en algunas revisiones y en otras no se encuentra como factor relacionado a agresividad/actividad.

Con relación a las características clínicas, la frecuencia de recaídas sobre todo en los primeros años del diagnóstico incrementa el riesgo de agresividad, así como el corto intervalo entre recaídas donde no hay una recuperación completa habla de alcanzar una discapacidad moderada en la mitad del tiempo de la historia normal de la enfermedad. Así como el compromiso piramidal, cerebelar, de esfínteres y cognitivo (6). Este compromiso generalmente se ve reflejado en imágenes de resonancia magnética, razón por la cual estos hallazgos también se relacionan con la actividad en EM.

Latinoamérica (LATAM) en sus recomendaciones prácticas para optimización de tratamiento del 2014, también describe los factores que consideran asociados con alto riesgo para una EM más activa/agresiva (Tabla 1) (17). En LATAM los factores demográficos sugieren una enfermedad más agresiva si el inicio de la enfermedad es en edades mayores y en sexo masculino. Los Latino americanos con ancestro africanos y EMRR están en mayor riesgo de una progresión secundaria(16), consistente con lo que ha sido reportado por los Afro- americanos(16).

Tabla No. 1 Factores que podrían sugerir Esclerosis Múltiple Agresiva

Características Demográficas

- Sexo Masculino.
- Edad al momento del diagnóstico (> de 40 años)
- Afroamericano
- Africano – Latinoamericano

Características Clínicas

Severidad de la Recaída

- ≥ 1 punto de cambio en la escala EDSS, ≥ 2 puntos de cambio en cualquier sistema funcional individual, o ≥ 1 punto de cambio en cualquiera de dos sistemas funcionales.
 - Requerimiento de esteroides.
 - Hospitalización.
-

Tipo de recaída

- Multifocal
- Recuperación parcial o incompleta
- Recaída que afecte las funciones motoras, cerebrales, esfinterianas o cognitivas.

Frecuencia de la Recaída

- Recaídas frecuentes en los primeros 5 años.
- Intervalo corto entre recaídas.

Curso de la Enfermedad.

- Acumulación rápida de discapacidad, por ejemplo, puntuación EDSS de 3.0 en 5 años, con recaídas superpuestas.

Características de la Resonancia Magnética

En el comienzo

- Lesiones en T2
- Más de dos lesiones con gadolinio
- Presencia de lesiones T1 (Hoyos negros)
- Atrofia discernible temprana

Al seguimiento

- Presencia de nuevas lesiones en T2
 - Una o más lesiones de gadolinio.
-

Opciones terapéuticas para EM se han ido expandiendo notoriamente desde la introducción del primer fármaco modificador de la enfermedad en 1993. Los nuevos agentes ofrecen gran eficacia y conveniencia, pero también serios eventos adversos. Uno de los mayores retos en tratar un paciente con EM es determinar cuál paciente realmente se beneficiará de una alta eficacia, con tratamientos de alto riesgo. Estos factores de riesgo para EM agresiva/activa se pueden utilizar para seleccionar pacientes para terapias más agresivas como Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod y Ocrelizumab. Los beneficios y eventos adversos de estas terapias deben ser considerados cuando se toma una decisión terapéutica (6). La importancia de describir el tipo de esclerosis, como lo indican las guías globales, es que el tratamiento está basado en las diferentes líneas terapéuticas

que se clasifican de acuerdo a la evidencia disponible para el tipo de enfermedad que incluye la agresividad/ actividad (18).

La definición de actividad en esclerosis múltiple, como ya lo habíamos dicho no tiene un concepto alineado globalmente, por lo que existen diferentes definiciones dadas ante los entes regulatorios para la aprobación de dichos medicamentos. Por ejemplo, el anticuerpo monoclonal Natalizumab, fue aprobado el 27 de junio del 2006 y actualmente está indicado en pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente de alta actividad, es decir: adultos de 18 años que hayan presentado al menos una recaída en el año previo mientras estaban en terapia y que tengan al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en RM o al menos 1 lesión realzando con Gadolinium. A su vez, un paciente "no respondedor" que puede definirse como un paciente con una tasa de recaída sin cambios o mayor o recaídas graves en curso, en comparación con el año anterior. o; pacientes adultos de 18 años o más con esclerosis múltiple remitente con recaídas severas rápidamente evolucionadas definidas por 2 o más recaídas incapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones de gadolinio en la RM cerebral o un aumento significativo en la carga de lesiones T2 en comparación con una resonancia magnética reciente anterior (19).

Otro medicamento como Cladribine tabletas, aprobado el 25 de agosto del 2017 por la EMA y el 25 de Noviembre del 2019 por el Invima, somete a su vez una indicación en paciente con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente con alta actividad, si cumplen los siguientes criterios (20): Pacientes con 1 recaída en el año anterior y al menos 1 lesión T1 Gd + o 9 o más lesiones T2, mientras está en terapia con otros DMD (agentes modificadores de la enfermedad), o pacientes con 2 o más recaídas en el año anterior, ya sea con tratamiento de DMD o no.

Basado en esta definición, el doctor Giovannoni et al. en el análisis de subgrupos post- hoc del estudio Clarity (8), donde se analiza el status de pacientes libres de enfermedad cuando se encuentran en tratamiento con cladribine tabletas, considera alta actividad de la enfermedad, cuando existen dos o más recaídas en el año previo

y una o más lesiones Gadolinium positivas T1, o 9 o más lesiones T2 de base; sin embargo, es un concepto tan ambiguo actualmente que, para el mismo medicamento oral, existe otro análisis post hoc publicado por el mismo Dr. Giovannoni donde se utiliza otra definición (21): Definición de HDA (alta actividad de la enfermedad) basada en recaídas (HRA; pacientes con ≥ 2 recaídas durante el año anterior al ingreso al estudio, ya sea con tratamiento con DMD o no) o HRA más actividad de la enfermedad en tratamiento (HRA + DAT; pacientes con ≥ 2 recaídas durante el año anterior al ingreso al estudio, ya sea en tratamiento con DMD o no y con ≥ 1 recaídas durante el año anterior al ingreso al estudio mientras estaban en terapia con otros DMDs más lesiones ≥ 1 T1 Gd + o ≥ 9 T2).

Concluimos entonces que la heterogeneidad de conceptos en EM y falta de consenso en cuanto a las definiciones dificulta realmente identificar los pacientes con alta actividad de la enfermedad. Vemos que las definiciones tienen en común, parámetros que vienen siendo estudiados de forma homogénea por los especialistas que tratan este tipo de pacientes, como son las recaídas y el número de lesiones en resonancia magnética, por esta razón utilizamos una unificación de definiciones previamente descritas, considerando en nuestra investigación una Esclerosis múltiple con alta actividad si el paciente presentó una recaída en el año anterior y al menos 1 lesión T1 Gd + o 9 o más lesiones T2, independiente si estaba en tratamiento o no y consideramos los pacientes con un puntaje en su escala de discapacidad EDSS, igual o mayor de 6, como un paciente con alto grado de severidad en su enfermedad. Esto con el fin de poder realizar un análisis transversal con alineación de conceptos que nos permitió identificar estos pacientes y hacer comparaciones útiles tanto en la práctica clínica, como a nivel investigativo.

A partir de estas definiciones nos acercamos a describir el comportamiento de una población clínica de Colombia e identificar asociaciones con algunos factores que permitirán ser la base para futuras investigaciones de esta patología que cuesta tanto para el sistema de salud en nuestro país.

HIPOTESIS CONCEPTUAL

3.1 HPOTESIS NULA

En la población clínica a estudio no existe asociación entre EMRR de alta actividad y las variables descritas como factores asociados.

3.2 HPOTESIS ALTERNA

Las variables descritas como factores asociados si tienen relación con EMRR AA en una población clínica de Medellín.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación entre variables clínico demográfico, descrito como factores asociados a EMRR AA en una población clínica a corte del año 2018.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir el perfil sociodemográfico de los pacientes con EMRR.
- Establecer la prevalencia de EMRR de alta actividad.
- Establecer la prevalencia de EMRR con discapacidad severa.
- Evaluar la asociación entre la EMRR AA y las variables independientes.
- Evaluar la relación entre actividad y discapacidad severa.

4. METODOLOGÍA

4.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

El enfoque de esta investigación es cuantitativo, dado que se examinaron datos numéricos mediante métodos estadísticos para establecer si nuestra variable dependiente, EMRR AA, tiene asociación con las variables independientes.

4.2 TIPO DE ESTUDIO

Estudio analítico observacional de corte transversal.

4.3 POBLACIÓN

Pacientes con EMRR atendidos en una institución de salud especializada de Medellín, desde el año 2016 hasta el año 2018.

4.4 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

4.4.1. Inclusión.

- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de EMRR basado en criterios diagnóstico de McDonald.
- Historias clínicas de pacientes mayores de 18 años con EMRR en el año 2016 que tuvieron seguimiento hasta el año 2018.

4.4.2. Exclusión.

- Pacientes con otro tipo de Esclerosis múltiple como primaria o secundaria progresivas.
- Pacientes con otro diagnóstico diferencial de EM, como Neuro mielitis óptica.
- Historias clínicas con información incompleta.

4.5. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Para el estudio se planteó una variable dependiente la cual corresponde a EMRR AA, la cual se presenta si el paciente tubo una recaída en el último año y al menos 1 lesión T1 Gd + o 9 o más lesiones T2, independiente si estaba en tratamiento o

no. En cuanto a las variables independientes se incluyeron 19 de las cuales 11 son cualitativas y 6 cuantitativas y comprenden variables sociodemográficas, variables relativas a la enfermedad per se y al tratamiento de la misma y 2 variables ambientales.

Tabla 2. Variables

| Nombre | Tipo de variable | Definición | Naturaleza estadística y escala | Dato |
|-------------------------------|------------------------|---|-----------------------------------|--------------------|
| EMRR de alta actividad | Variable dependiente | Al menos 1 recaída durante el último año y al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 o al menos 1 lesión Gd+. | Cualitativa dicotómica. Nominal | Si |
| | | | | No |
| *Recaídas en el último año | variable Independiente | Al menos 1 recaída en el último año | Cualitativa dicotómica. Nominal | Si |
| | | | | No |
| *Lesiones en T2 RMN | variable Independiente | Al menos 9 lesiones en T2 RMN | Cualitativa dicotómica. Nominal | Si |
| | | | | No |
| *Lesiones Gadolinio + | variable Independiente | Al menos 1 lesión Gadolinio + | Cualitativa dicotómica. Nominal | Si |
| | | | | No |
| Edad | variable independiente | Número de años cumplidos, según la fecha de nacimiento registrada en la historia clínica. | Cuantitativa Continua. Razón. | Cantidad en numero |
| Sexo | variable Independiente | Definir femenino o masculino según registro de historia clínica. | Cualitativa. Nominal. Dicotómica. | Femenino |
| | | | | Masculino |
| Lesiones en medula | variable independiente | presencia de lesiones en medula espinal en RM | Cualitativa Dicotómica. Nominal | Si |
| | | | | No |
| Agujeros negros | variable Independiente | Presencia de agujeros negros en RM | Cualitativa Dicotómica. Nominal. | Si |
| | | | | No |
| | | | | Si |

| Nombre | Tipo de variable | Definición | Naturaleza estadística y escala | Dato |
|--|------------------------|---|---------------------------------|--|
| Nuevas lesiones | variable independiente | Presencia de nuevas lesiones en RM último año | Cualitativa Dicotómica. Nominal | No |
| Recaídas desde el diagnóstico | variable Independiente | Número de recaídas desde el diagnóstico | Cuantitativa discreta. Razón | Cantidad en numero |
| *Escala EDSS | variable independiente | Puntaje en la Escala de discapacidad (EDSS) en el momento del estudio (10). Siendo cero un paciente sin discapacidad. | Cuantitativa continua. Razón. | El puntaje en EDSS de 0 a 10. |
| Discapacidad severa | variable Independiente | EDSS \geq 6 | Cualitativa Dicotómica. Nominal | Si |
| | | | | No |
| Tiempo desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico | variable independiente | Años desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico. | Cuantitativa continua. Razón. | Cantidad en numero |
| Tiempo desde el diagnóstico | variable Independiente | Tiempo en años desde que se realizó el diagnóstico hasta diciembre de 2018. (10) | Cuantitativa continua. Razón. | Cantidad en numero |
| Número de tratamientos desde el diagnóstico | variable independiente | Número de medicamentos recibidos para EM durante el transcurso de la enfermedad hasta diciembre de 2018. | Cuantitativa discreta. Razón. | Cantidad en numero |
| Tratamiento actual | variable Independiente | Nombre de tratamiento para EM en el que está el paciente actualmente. | Cualitativa. Nominal. | 1= Avonex 2=Alemtuzumab 3=Betaferon 4=Copaxone 5=Dimetilfumarato 6=Fingolimod 7=Natalizumab 8=Rituximab 9=Plegridy 10=Rebif 11=Teriflunamida |
| Antecedente de tabaquismo | variable independiente | Paciente con antecedentes personales de tabaquismo. (10) | Cualitativa Dicotómica. Nominal | Si |
| | | | | No |

| Nombre | Tipo de variable | Definición | Naturaleza estadística y escala | Dato |
|--|------------------------|--|---------------------------------|------|
| Ejercicio durante el último año | variable Independiente | El paciente realiza ejercicio actualmente | Cualitativa dicotómica. Nominal | Si |
| | | | | No |
| Historia de autoinmunidad | variable independiente | Antecedentes familiar o personal de enfermedad autoinmune diferente a esclerosis | Cualitativa dicotómica. Nominal | Si |
| | | | | No |
| NEDA | variable Independiente | No evidencia de actividad según registro de HC. | Cualitativa Dicotómica. Nominal | Si |
| | | | | No |

**Estas variables se usaron para construir la variable dependiente; no se analizaron de forma individual.*

4.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

4.6.1 Fuentes de información. La fuente de información de este estudio es secundaria. A través de la revisión de datos de la historia clínica de pacientes con EM en la institución de salud Promedan de la ciudad de Medellín durante el periodo 2016-2018. Se obtuvieron las mediciones de número de recaídas y de lesiones T2 y Gd positivos, de cada uno de los pacientes de la muestra para determinar actividad y escala de Discapacidad EDSS (Anexo1) para medir severidad; La actividad se analizó con otras variables demográficas y clínicas.

4.6.2 Instrumento de recolección de información. Se creó una base de datos en Excel con las variables de interés para recolectar la información extraída de las historias clínicas durante el periodo estudiado. Este instrumento solo contiene la data de los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de esclerosis múltiple recurrente remitente y la información de las variables de interés entre los años 2016 a 2018.

4.6.3. Proceso de obtención de la información. Para la prueba piloto la obtención de la información se realizó por parte de las investigadoras quienes se desplazaron a la ciudad de Medellín donde realizaron extracción de los datos de interés de 67 historias clínicas y se consignaron en el instrumento de recolección. Basadas en la experiencia con la prueba piloto la información faltante se recolectó según esta misma metodología.

4.7 PRUEBA PILOTO

En este caso la prueba piloto se realizó para probar un instrumento de recolección de la data de la historia clínica, donde se pudo detectar dificultades en la recolección de la información, como por ejemplo el hecho de no encontrar el registro de algunas de las variables en una cantidad significativa.

Teniendo en cuenta un 10% de la muestra inicial, la prueba piloto se aplicó a 20 historias clínicas.

4.8 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

Los datos se obtuvieron directamente de la historia clínica por alguno de los investigadores.

4.8.1. Sesgo de selección. Aunque los investigadores conocían la condición de exposición y/o de enfermedad, y este conocimiento pudo influir diferencialmente en la inclusión de historias clínicas, este sesgo se controló al incluirse todas las historias clínicas que cumplían los criterios de selección con datos completos y comparables para todos los sujetos. La validez del estudio depende de la calidad de los registros la cual fue buena dado que las historias son realizadas por un especialista y experto en el tema (22–24)

4.8.2. Sesgo de Información. Para controlar este sesgo se garantizó que las pérdidas de información en este caso, de registros de historia clínica para el año 2018, fueran mínimas y adicionalmente las historias seleccionadas para el análisis debían tener información homogénea y completa de las variables hasta el año 2018.

4.8.3 Sesgo de confusión. La probabilidad post- estudio de que un hallazgo sea verdadero (PPV) depende mucho del OR de estudios previos. Sin tener claridad sobre cada uno de los OR de las variables como factores de riesgo para esclerosis altamente activa, sí controlamos este riesgo al escoger las variables ya descritas en otros estudios como factores asociados, evitando la confusión en el análisis entre variables o sobreestimación de la asociación. Otra forma de controlar esta confusión, es el ajuste durante el análisis, que se hizo de forma univariada (para las cualitativas a través de análisis de frecuencias y cuantitativas por su distribución no normal con análisis de mediana y rango intercuartílico) luego se analizó la asociación de forma independiente con la variable EM de alta actividad y de cada una de estas variables solamente las que cumplieron con significancia estadística se consideraron para análisis multivariado. Además de garantizar que el modelo nos mostrara una significancia estadística (menor de 0.05), lo cual nos permitió concluir asociación de algunas de las variables(25–28).

4.9 TECNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS

La muestra para este análisis se obtuvo de manera no probabilística según la conveniencia de accesibilidad y proximidad de los investigadores a las historias clínicas de pacientes con EMRR, siendo este un muestreo por conveniencia que incluyó 67 historias clínicas.

Una vez obtenidos los valores de número de recaídas y el número de lesiones T2 y Gadolinio positivos para cada paciente con esclerosis múltiple por recolección de información a través de las historias clínicas hasta el año 2018, la muestra se clasificó con pacientes con EMRR de alta actividad (más de una recaída en el último año, independiente si estaba en tratamiento o no, y más de una lesión Gadolinio positiva en T1 o más de 9 lesiones en T2) y pacientes con EMRR de alta severidad (pacientes con escala de discapacidad EDSS igual o mayor de 6).

Para el análisis estadístico descriptivo de las variables cualitativas se emplearon análisis de frecuencias (absolutas y relativas); para las cuantitativas se presentaron medidas de tendencia central (mediana), medidas de dispersión (rango intercuartílico), dada su distribución no normal la cual se determinó mediante la prueba de Kolmogorov Smirnov (dado $n > 50$).

De cada variable se revisó que la presencia de datos perdidos no superara el 10% del total de datos.

Para determinar la relación entre la alta actividad con los factores asociados descritos, incluyendo discapacidad severa, de los pacientes de la Institución Promedan/Medellín en el año 2018, se realizó un análisis bivariado por medio de tablas de contingencia, Chi cuadrado de Pearson para las variables cualitativas y, prueba de U de Mann Whitney para las cuantitativas dada su distribución no normal. Se empleó un modelo de regresión logística binaria para determinar la asociación entre la variable dependiente (y) EMRR AA (dicotómica: 1=si 0=no) y los factores asociados descritos (variables independientes (x)), ver tabla 2, dependiendo del resultado de los modelos de correlación de cada una. Las variables introducidas en el modelo fueron: las que no tenían más de 10% de datos perdidos, que no tenían valores extremos que impactaran significativamente los resultados de la regresión y además que presentaron una relación estadísticamente significativa en el análisis bivariado.

Dado que la única variable cualitativa significativa para ingresar al modelo fue tratamiento actual inicialmente se presentó como politómica y luego se crearon variables dummy para cada uno de los medicamentos y se evaluó la asociación independiente de cada uno de estos con nuestra variable dependiente para determinar cuales se incluirían en la regresión logística.

Para todo lo anterior, se tomó un nivel de significación estadística menor o igual 0.05.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio de prevalencia de EM de alto grado y factores asociados no realizará ningún tipo de intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio. Por lo cual se considera según la Resolución 8430 de 1993 una INVESTIGACIÓN SIN RIESGO.(29)

La información recolectada a través de revisión de historia clínica, donde no se identifican o se tratan aspectos de conducta, será recopilada de forma confidencial y el manejo solo será para análisis de los datos en este estudio o para referencia en análisis futuros.

Adicionalmente el acceso a las historias clínicas de los pacientes y la protección de datos se realizó teniendo en cuenta la ley de habeas data y la normatividad Colombiana para manejo de las historias clínicas.(30,31)

6. RESULTADOS

- **Caracterización de la población**

Se tomó la información de las historias clínicas de 67 pacientes con Esclerosis Múltiple de una institución de salud en Medellín. La proporción mayor de pacientes se encontraban en la quinta década de la vida con predominio de mujeres. (Tabla 3)

Al analizar las variables cuantitativas se encontró que ninguna siguió una distribución normal, por lo tanto, todas fueron presentadas por medio de mediana y rango intercuartílico (RQ).

La mediana de tiempo desde que iniciaron los síntomas hasta el diagnóstico fue 1 año, diferente a la mediana en años presentando el diagnóstico que fue de 4. Por otro lado la mediana en número de recaídas y tratamientos a partir del diagnóstico fue 1 (Tabla 3).

Se identificó que el 35,8% de los pacientes presentaron alta actividad, la discapacidad severa se determinó en el 3% de los casos.

Al evaluar la presencia de los demás factores asociados en esta población clínica se encontró 30% o menos presentaron: lesiones en la médula, agujeros negros, nuevas lesiones, historia de autoinmunidad, tabaquismo y algún tipo de actividad física. (Tabla 3).

La variable NEDA (No evidencia de actividad) presentó más del 10% de los valores perdidos, por lo tanto, se excluyó del análisis bivariado.

Tabla 3. Características de la población

| | <i>Mediana</i> | <i>Rango Intercuartílico</i> |
|--|------------------|------------------------------|
| <i>Edad (años)</i> | 41 | 34 – 49 |
| <i>Tiempo con el diagnóstico (años)</i> | 4 | 2 – 9 |
| <i>Tiempo sintomático hasta diagnóstico (años)</i> | 1 | 0 – 5 |
| <i>Número de recaídas desde el diagnóstico</i> | 1 | 1 – 2 |
| <i>Número de tratamientos desde el diagnóstico</i> | 1 | 1 – 2 |
| | <i>N (%)</i> | |
| <i>Sexo</i> | Masculino | Femenino |
| | 15 (22,4) | 52 (77,6) |
| | Si | No |
| <i>Alta Actividad</i> | 24 (35,8) | 43 (64,2) |
| <i>Discapacidad Severa</i> | 3 (4,5) | 64 (2) |
| <i>Lesiones en medula</i> | 30 (44,8) | 36 (53,7) |
| <i>Presencia de agujeros negros</i> | 13 (19,4) | 53 (79,1) |
| <i>Nuevas lesiones</i> | 22 (32,8) | 45 (67,2) |
| <i>Historia de autoinmunidad</i> | 30 (44,8) | 37 (55,2) |
| <i>Tabaquismo</i> | 9 (13,4) | 58 (86,6) |
| <i>Actividad física</i> | 12 (17,9) | 55 (82,1) |
| <i>NEDA*</i> | 10 (14,9) | 0 |
| *85,1% de valores perdidos. | | |

Adicionalmente, se identificó que el tratamiento más frecuentemente recibido por los pacientes es Rebif , seguido de Natalizumab, y Teriflunamida, siendo Plegridy el menos usado. (Tabla 4).

Tabla 4. Tratamiento actual

| Tratamiento Actual | N (%) |
|---------------------------|--------------|
| <i>Avonex</i> | 3 (4,5) |
| <i>Alemtuzumab</i> | 7 (10,4) |
| <i>Betaferon</i> | 5 (7,5) |
| <i>Copaxone</i> | 4 (6) |
| <i>Fingolimod</i> | 8 (11,9) |
| <i>Natalizumab</i> | 10 (14,9) |
| <i>Rituximab</i> | 3 (4,5) |
| <i>Plegridy</i> | 1 (1,5) |
| <i>Rebif</i> | 16 (23,9) |
| <i>Teriflunamida</i> | 9 (13,4) |
| <i>Total</i> | 66 (98,5) |

- **Asociación entre la EMRR AA y variables independientes**

Se evaluó la asociación entre la variable alta actividad y los factores asociados mencionados previamente, se encontraron asociaciones significativas con el número de tratamientos desde el diagnóstico ($p=0,04$), tiempo con el diagnóstico ($p=0,01$) y el tratamiento actual ($0,004$) (Tabla 5).

No se encontraron asociaciones significativas entre la actividad de la enfermedad y las demás variables descritas incluyendo discapacidad severa (Tabla 5).

Tabla 5. Asociación entre la EMRR AA y variables independientes

| | | Alta Actividad - N (%) - | | Chi cuadrado de Pearson (p Valor) |
|--|------------------|-----------------------------|-----------|---|
| | | Si | No | |
| Sexo | <i>Masculino</i> | 7 (29,2) | 8 (18,6) | 0,320 |
| | <i>Femenino</i> | 17 (70,8) | 35 (81,4) | |
| Discapacidad severa | <i>Si</i> | 1 (4,2) | 2 (4,7) | 0,927 |
| | <i>No</i> | 23 (95,8) | 41 (95,3) | |
| Lesiones en medula | <i>Si</i> | 13 (54,2) | 17 (40,5) | 0,283 |
| | <i>No</i> | 11 (45,8) | 25 (59,5) | |
| Agujeros negros | <i>Si</i> | 6 (25) | 7 (16,7) | 0,413 |
| | <i>No</i> | 18 (75) | 35 (83,3) | |
| Nuevas lesiones | <i>Si</i> | 11 (45,8) | 11 (25,6) | 0,91 |
| | <i>No</i> | 13 (54,2) | 32 (74,4) | |
| Historia de autoinmunidad | <i>Si</i> | 11 (45,8) | 19 (44,2) | 0,897 |
| | <i>No</i> | 13 (54,2) | 24 (55,8) | |
| Tabaquismo | <i>Si</i> | 3 (12,5) | 6 (14) | 0,867 |
| | <i>No</i> | 21 (87,5) | 37 (86) | |
| Actividad física | <i>Si</i> | 2 (8,3) | 10 (23,3) | 0,127 |
| | <i>No</i> | 22 (91,7) | 33 (76,6) | |
| | | | | Prueba U de Mann-Whitney (p valor) |
| Edad | | | | 0,753 |
| Número de recaídas desde diagnóstico | | | | 0,374 |
| Tiempo con síntomas hasta diagnóstico | | | | 0,338 |
| Tiempo desde el diagnóstico | | | | 0,019 |
| Número de tratamientos desde el diagnóstico | | | | 0,040 |

Dado que la variable tratamiento actual inicialmente se presentó como politómica se crearon variables dummy para cada uno de los medicamentos y se evaluó la asociación independiente de cada uno de estos con nuestra variable dependiente para determinar cuales se incluirían en la regresión logística, se encontraron asociaciones significativas con Fingolimod ($p=0,01$), Alemtuzumab ($p=0,04$) y Rebif ($p=0,001$) (Tabla 6).

Tabla 6. Asociación entre la EMRR AA y tratamiento actual

| | | Alta Actividad - N (%) - | | Chi cuadrado de Pearson (p Valor) |
|--------------------|-----------|-----------------------------|-----------|---|
| | | Si | No | |
| Avonex | <i>Si</i> | 1 (4,2) | 2 (4,8) | 0,911 |
| | <i>No</i> | 23 (95,8) | 40 (95,2) | |
| Alemtuzumab | <i>Si</i> | 5 (20,8) | 2 (4,8) | 0,041 |
| | <i>No</i> | 19 (79,2) | 40 (95,2) | |
| Betaferon | <i>Si</i> | 0 | 5 (11,9) | 0,079 |
| | <i>No</i> | 24 (100) | 37 (88,1) | |
| Copaxone | <i>Si</i> | 1 (4,2) | 3 (7,1) | 0,626 |
| | <i>No</i> | 23 (95,8) | 39 (92,9) | |
| Fingolimod | <i>Si</i> | 6 (25) | 2 (4,8) | 0,015 |
| | <i>No</i> | 18 (75) | 40 (95,2) | |
| Natalizumab | <i>Si</i> | 6 (25) | 4 (9,5) | 0,092 |
| | <i>No</i> | 18 (75) | 38 (90,5) | |
| Rituximab | <i>Si</i> | 1 (4,2) | 2 (4,8) | 0,911 |
| | <i>No</i> | 23 (95,8) | 40 (95,2) | |
| Plegridy | <i>Si</i> | 0 | 1 (2,4) | 0,446 |
| | <i>No</i> | 24 (100) | 41 (97,6) | |
| Rebif | <i>Si</i> | 0 | 16 (38,1) | 0,001 |
| | <i>No</i> | 24 (100) | 26 (61,9) | |
| Teriflunami | <i>Si</i> | 4 (16,7) | 5 (11,9) | 0,588 |
| | <i>No</i> | 20 (83,3) | 37 (88,1) | |

- **Análisis multivariado entre la EMRR AA y variables independientes**

Se realizó una regresión logística binaria para determinar los efectos del tiempo en años desde el diagnóstico, el número de tratamientos y el manejo con Alemtuzumab, Rebif o Fingolimod en la probabilidad que tenían los pacientes de presentar esclerosis múltiple de alta actividad. Estas variables fueron las elegidas para este modelo multivariado por su significancia estadística en la correlación explicada previamente, por no tener más del 10% en valores perdidos y por último porque no presentaban valores extremos que nos podían afectar los resultados.

El modelo de regresión logística fue estadísticamente significativo $X^2=27,759$, $p < 0,005$; este explica el 47% (R^2 Nagelkerke) de la varianza de la enfermedad con alta actividad y clasificó correctamente el 74,2% de los casos; su sensibilidad fue del 66,7% y especificidad del 78,6%. A su vez se confirma que el modelo tiene buen ajuste según la prueba de Hosmer y Lemeshow con una significancia estadística de 0,321.

De las variables incluidas en el modelo solo dos fueron estadísticamente significativas: los años desde el diagnóstico, y el tratamiento con Fingolimod (Tabla 7). Tener más de 4 años de enfermedad disminuye la probabilidad de tener alta actividad mientras que el uso de Fingolimod la aumenta 7,1 veces (IC: 1,1 – 45).

Tabla 7. Regresión logística

| | <i>B</i> | <i>DE</i> | <i>Wald</i> | <i>p</i> | <i>Odds Ratio</i> | <i>IC 95%</i> |
|---|----------|-----------|-------------|----------|-------------------|----------------|
| <i>Más de cuatro años con el diagnóstico</i> | -1,395 | 0,678 | 4,242 | 0,039 | 0,248 | 0,66 – 0,935 |
| <i>Más de un tratamiento</i> | 0,575 | 0,686 | 0,703 | 0,402 | 1,776 | 0,464 – 6,809 |
| <i>Si estaba en tratamiento con Alemtuzumab</i> | 1,590 | 0,950 | 2,802 | 0,094 | 4,902 | 0,762 – 31,529 |
| <i>Si estaba en tratamiento con Rebif</i> | -20,559 | 977 | 0,000 | 0,998 | 0,000 | - |
| <i>Si estaba en tratamiento con Fingolimod</i> | 1,966 | 0,940 | 4,371 | 0,037 | 7,140 | 1,131 – 45,088 |
| <i>Constante</i> | -9,224 | 0,583 | 0,147 | 0,702 | 0,800 | |

7. DISCUSION

En cuanto al perfil sociodemográfico de la población estudiada con Esclerosis múltiple Remitente Recurrente se encontró una mayor proporción de mujeres, comportamiento epidemiológico común en diferentes enfermedades autoinmunes (32). La mayoría de los pacientes se encontraban entre 34 y 49 años, lo cual es semejante a la edad descrita comúnmente en esta patología(6). El antecedente de enfermedades autoinmunes en pacientes con EM descritas en estudios previos (33) se soporta con un porcentaje de 44.8 en nuestra población clínica, teniendo en cuenta que consideramos antecedente de autoinmunidad no solo familiar sino también personal, si asociado a esclerosis tenían otro diagnóstico de autoinmunidad. Menos de un cuarto de esta población tiene antecedente de tabaquismo o realizaba ejercicio físico.

Con respecto a los hallazgos clínicos e imagenológicos de esta población, existe una relación directa entre el tiempo de enfermedad y el compromiso cognitivo (34), lo que se ve representado con la presencia de agujeros negros. Al tener nuestra población una mediana de 4 años con la enfermedad, lo cual se considera un periodo corto teniendo en cuenta su cronicidad, la baja presentación de agujeros negros es aceptable. De igual forma la discapacidad no fue severa para la mayoría de los pacientes lo que también está determinado, en parte, por el tiempo con la enfermedad. En cuanto al manejo de la enfermedad, la mayoría de sujetos de esta población han tenido entre 1 y 2 tratamientos y se encuentran con medicación de primera línea o plataforma y un 42% con terapias de alta eficacia, lo que nos llevaría a pensar que casi la mitad de nuestra población debería tener un estado agresivo/ activo de la enfermedad o que se están utilizando terapias más agresivas de forma temprana.

Por otro lado, se evidencia una demora desde el momento que inician los síntomas hasta el diagnóstico lo que puede deberse a la complejidad per se del diagnóstico

en esta patología, pero también a limitaciones en acceso a servicios de salud como atención especializada.

El presente estudio determinó que la prevalencia de esclerosis múltiple de alta actividad en nuestro territorio tiene una menor proporción que la EM de baja actividad, al igual que en estudios a nivel mundial donde se describe hasta en un 15% (1,9) . Sin embargo, llama la atención que en esta población la prevalencia dobla esta cifra, lo cual podría explicarse por la heterogeneidad en la definición de alta actividad.

A su vez, el puntaje en la escala de discapacidad en la población a estudio se mantuvo igual o por debajo de 6 lo que implica un grado de severidad leve en la mayoría de pacientes.

Respecto a algunas de las variables descritas globalmente como factores de riesgo para EM AA, es importante resaltar que, en esta población estudiada menos del 30% de los pacientes con alta actividad son hombres, lo que difiere a lo descrito a nivel mundial, donde el género masculino sí es un factor asociado con la actividad de la enfermedad. Así mismo ocurre este fenómeno con la edad, donde a pesar de tener más de 40 años no se encontró asociación con la actividad(1,6,9).

Se identificaron otras variables relacionadas con la actividad de la enfermedad en esta población como el tiempo desde el diagnóstico, número de tratamientos y tratamiento actual. Respecto al tiempo con el diagnóstico se evidenció que tener más de 4 años de enfermedad disminuye la probabilidad de tener alta actividad; lo cual es consecuente con la clínica, ya que la progresión de la enfermedad se caracteriza por aumentar la discapacidad sin que necesariamente se acompañe de aumento en número de recaídas o lesiones en resonancia. A su vez un paciente con más de un tratamiento se asocia a mayor actividad, lo que soporta el escalamiento terapéutico a medida que aumenta la agresividad de la enfermedad. Por último, el tratamiento que tenga un paciente nos da una idea de la actividad de

su enfermedad, por ejemplo, tratamientos como Alemtuzumab o Fingolimod que mostraron una fuerza de asociación alta cuando la enfermedad es agresiva.

Sin embargo, esto se debe analizar a profundidad ya que se podría pensar que Rebif, un medicamento de primera línea, es un medicamento utilizado en EM de alta actividad, lo cual no es común en la práctica clínica. Este hallazgo puede explicarse porque la mayoría de los pacientes de la muestra se encontraban en tratamiento con Rebif, considerándose un sesgo de selección del estudio, que ve soportado por la fuerza de asociación nula al ser analizado en conjunto con las demás variables.

Teniendo en cuenta que los pacientes que están más avanzados en discapacidad generalmente entran a un estado de esclerosis secundaria progresiva, en el cual rara vez presentan actividad y su cuadro clínico se caracteriza más por progresión en la discapacidad, la no asociación de alta actividad con discapacidad severa concuerda con la presentación clínica descrita para EM. Así entonces, podemos afirmar que en esta población clínica tener más de 4 años de enfermedad disminuye la probabilidad de tener alta actividad.

Uno de los limitantes de este estudio es que no se logró extraer datos para varios de los factores de riesgo descritos a nivel mundial lo que limita el modelo. Es importante recalcar que el comportamiento no normal de algunas de nuestras variables pudo deberse a la homogeneidad y el tamaño de la muestra, este último también nos limitó los resultados en cuanto a la asociación y los intervalos de confianza alcanzados.

Otra de las limitaciones del estudio es el corto horizonte temporal, y es posible que al usar un período más prolongado los resultados puedan cambiar a favor de algunos factores demográficos y clínicos como en otros estudios.

Debido a la heterogeneidad de nuestros resultados con respecto a estudios globales consideramos que definitivamente es importante el análisis de estas variables en otras regiones del país, con muestras más robustas y durante un periodo de seguimiento más prolongado donde además se incluyan todas o la mayoría de

variables descritas como factores de riesgo. Adicionalmente consideramos que los estudios deberían tener un diseño de tipo prospectivo para poder definir real asociación e incluso predictibilidad.

Lo anterior no nos permiten generalizar sobre el comportamiento de la actividad a otras poblaciones de Colombia, sin embargo, es un punto de partida para futuras investigaciones.

8. CONCLUSIONES

Este estudio permitió realizar una estimación del número de pacientes con esclerosis múltiple de alta actividad en una población clínica de Medellín para el año 2018. Establecer que algunas de las variables propuestas como factores de riesgo no se comportan de igual forma en esta población y solo existe una fuerte asociación con el tiempo que los pacientes llevan con la enfermedad y el tratamiento actual. Para esta población clínica en Medellín tener más de 4 años de enfermedad disminuye la probabilidad de tener alta actividad. En cambio, estar en tratamiento con Fingolimod aumenta 7,1 veces la probabilidad de tener una esclerosis altamente activa.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis : An update. Elsevier. 2019;30(November 2018):215–24.
2. Jiménez-pérez CE, Zarco-montero LA, Castañeda-cardona C, Esteban MO, Martínez A, Rosselli D. Estado actual de la esclerosis múltiple en Colombia. 2015;31(6):385–90.
3. Melcon MO, Correale J, Melcon CM. Is it time for a new global classification of multiple sclerosis? J Neurol Sci. 2014;344(1–2):171–81.
4. Ojeda E, Díaz-Cortes D, Rosales D, Duarte-Rey C, Anaya JM, Rojas-Villarraga A. Prevalence and clinical features of multiple sclerosis in Latin America. Clin Neurol Neurosurg [Internet]. 2013;115(4):381–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.11.028>
5. Toro J, Cárdenas S, Fernando Martínez C, Urrutia J, Díaz C. Multiple sclerosis in Colombia and other Latin American Countries. Mult Scler Relat Disord. 2013;2(2):80–9.
6. Bowen JD. Highly aggressive multiple sclerosis. Contin Lifelong Learn Neurol. 2019;25(3):689–714.
7. Ministerio de salud y proteccion social. Sistema de informacion de precios de medicamentos [Internet]. 2016. Disponible en: <https://www.sispro.gov.co/central-prestadores-de-servicios/Pages/SISMED-Sistema-de-Informacion-de-Precios-de-Medicamentos.aspx>
8. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan KW, Rieckmann P, Comi G, et al. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. Mult Scler J [Internet]. 2018;135245851877187. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458518771875>

9. Rush CA, Maclean HJ, Freedman MS. Aggressive multiple sclerosis: Proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2015;11(7):379–89. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2015.85>
10. Casado V, Martínez-Yélamos S, Martínez-Yélamos A, Carmona O, Alonso L, Romero L, et al. Direct and indirect costs of multiple sclerosis in Baix Llobregat (Catalonia, Spain), according to disability. *BMC Health Serv Res*. 2006;6:1–8.
11. Correa E, Paredes V, Martínez B. Prevalence of multiple sclerosis in Latin America and its relationship with European migration. *Mult Scler J – Exp Transl Clin*. 2016;2:205521731666640.
12. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NMH. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997;84(3):223–43.
13. L Sánchez, J & Aguirre, C & Arcos-Burgos, Mauricio & Jimenez, Idys & Jimenez, Magali & León, F & Pareja, J & Pradilla, Gustavo & Uribe, B & Uribe, Carla & Villa, A & Volcy, M & Luis P. Prevalence of multiple sclerosis in Colombia. *Rev Neurol*. 2000;31:1101–3.
14. Romero M, Arango C, Alvis N, Suarez JC, Duque A. Costos de la Esclerosis Múltiple en Colombia. *Value Heal* [Internet]. 2011;14(5 SUPPL.):S48–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2011.05.023>
15. Pinto Masis D CM. En el sistema general de seguridad social colombiano. Vol. 3, *Rev Gerenc y Políticas Salud* [Internet]. 2005. p. 40–61.
16. Ferreira Vasconcelos CC, Cruz dos Santos GA, Thuler LC, Camargo SM, Papais Alvarenga RM. African Ancestry Is a Predictor Factor to Secondary Progression in Clinical Course of Multiple Sclerosis. *ISRN Neurol* [Internet]. 2012;2012:1–7. Disponible en : <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2012/410629/>

17. Correale, J. Abad, P. Alvarenga, R. Alves Leon, S. Armas E et al. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis in Latin American: practical recommendations for treatment optimization. *J Neurol Sci*. 2014;339:196–206.
18. Gold R. Current and Future MS treatment Options [Internet]. 2015. Disponible en: <http://globalneurologyacademy.org/>
19. Registro sanitario Natalizumab [Internet]. Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos. Disponible en : www.invima.gov.co/
20. Registro sanitario Cladribina tabletas [Internet]. Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos. Disponible en: www.invima.gov.co/
21. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: A post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol*. 2011;10(4):329–37.
22. Cochrane C. Assessing risk of bias in included studies Steps of a Cochrane review. *Cochrane Handb Syst Rev Interv*. 2008;1–24.
23. Ruiz Morales, Alvaro. Gomez Restrepo C. *Epidemiología clínica, Investigación clínica aplicada*. Garrido Madrid A, editor. Bogotá: Panamericana; 2004. 269 p.
24. Blanco Restrepo, Jorge Humberto. Maya Mejía, Jose Maria. Torres de G Y. *Epidemiología básica y principios de investigación*. 3rd ed. Medellín: CIB; 2006. 107–108 p.
25. Fernandes-Taylor S, Hyun JK, Reeder RN, Harris AH. Common statistical and research design problems in manuscripts submitted to high-impact medical journals. *BMC Res Notes* [Internet]. 2011;4(1):304. Disponible en : <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/4/304>

26. Brown AW, Kaiser KA, Allison DB. Issues with data and analyses: Errors, underlying themes, and potential solutions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(11):2563–70.
27. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, Fernández-Somoano A, Álvarez-Manceñido F, Castañón E, Custodio A, et al. Top ten errors of statistical analysis in observational studies for cancer research. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2018;20(8):954–65. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1817-9>
28. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *Get to Good Res Integr Biomed Sci*. 2018;2(8):2–8.
29. Ministerio de salud y proteccion social. Resolución número 8430 de 1993. 1993.
30. H.S. Luis Fernando Velasco, Gina Parody, Hernan Andrade, Hector Heli Rojas DL. Ley 1266 del 31 de diciembre de 2008 Habeas Data [Internet]. 2008. Disponible en : <http://www.secretariasenado.gov.co/index.php/leyes-de-la-republica>
31. Ministerio de salud. Resolución número 1995 de 1999. 1999.
32. Markowitz C. Multiple sclerosis update. *Am J Manag Care*. 2013;19(16):294–300.
33. Charlton O, Phan K, Smith SD, Parratt J. Psoriasis in family members of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2019;36(June):101421. Disponible en : <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101421>
34. Giazkoulidou A, Messinis L, Nasios G. Cognitive functions and social cognition in multiple sclerosis: An overview. *Hell J Nucl Med*. 2019;22(November):102–10.

ANEXOS

ANEXO 1. Escala de Discapacidad de Kutzke (EDSS)

- 0.0 - Normal neurological exam (all grade 0 in all Functional System (FS) scores*).
- 1.0 - No disability, minimal signs in one FS* (i.e., grade 1).
- 1.5 - No disability, minimal signs in more than one FS* (more than 1 FS grade 1).
- 2.0 - Minimal disability in one FS (one FS grade 2, others 0 or 1).
- 2.5 - Minimal disability in two FS (two FS grade 2, others 0 or 1).
- 3.0 - Moderate disability in one FS (one FS grade 3, others 0 or 1) or mild disability in three or four FS (three or four FS grade 2, others 0 or 1) though fully ambulatory.
- 3.5 - Fully ambulatory but with moderate disability in one FS (one grade 3) and one or two FS grade 2; or two FS grade 3 (others 0 or 1) or five grade 2 (others 0 or 1).
- 4.0 - Fully ambulatory without aid, self-sufficient, up and about some 12 hours a day despite relatively severe disability consisting of one FS grade 4 (others 0 or 1), or combination of lesser grades exceeding limits of previous steps; able to walk without aid or rest some 500 meters.
- 4.5 - Fully ambulatory without aid, up and about much of the day, able to work a full day, may otherwise have some limitation of full activity or require minimal assistance; characterized by relatively severe disability usually consisting of one FS grade 4 (others or 1) or combinations of lesser grades exceeding limits of previous steps; able to walk without aid or rest some 300 meters.
- 5.0 - Ambulatory without aid or rest for about 200 meters; disability severe enough to impair full daily activities (e.g., to work a full day without special provisions); (Usual

FS equivalents are one grade 5 alone, others 0 or 1; or combinations of lesser grades usually exceeding specifications for step 4.0).

❑ 5.5 - Ambulatory without aid for about 100 meters; disability severe enough to preclude full daily activities; (Usual FS equivalents are one grade 5 alone, others 0 or 1; or combination of lesser grades usually exceeding those for step 4.0).

❑ 6.0 - Intermittent or unilateral constant assistance (cane, crutch, brace) required to walk about 100 meters with or without resting; (Usual FS equivalents are combinations with more than two FS grade 3+).

❑ 6.5 - Constant bilateral assistance (canes, crutches, braces) required to walk about 20 meters without resting; (Usual FS equivalents are combinations with more than two FS grade 3+).

❑ 7.0 - Unable to walk beyond approximately 5 meters even with aid, essentially restricted to wheelchair; wheels self in standard wheelchair and transfers alone; up and about in wheelchair some 12 hours a day; (Usual FS equivalents are combinations with more than one FS grade 4+; very rarely pyramidal grade 5 alone).

❑ 7.5 - Unable to take more than a few steps; restricted to wheelchair; may need aid in transfer; wheels self but cannot carry on in standard wheelchair a full day; May require motorized wheelchair; (Usual FS equivalents are combinations with more than one FS grade 4+).

❑ 8.0 - Essentially restricted to bed or chair or perambulated in wheelchair, but may be out of bed itself much of the day; retains many self-care functions; generally has effective use of arms; (Usual FS equivalents are combinations, generally grade 4+ in several systems).

❑ 8.5 - Essentially restricted to bed much of day; has some effective use of arm(s); retains some self-care functions; (Usual FS equivalents are combinations, generally 4+ in several systems).

□ 9.0 - Helpless bed patient; can communicate and eat; (Usual FS equivalents are combinations, mostly grade 4+).

□ 9.5 - Totally helpless bed patient; unable to communicate effectively or eat/swallow; (Usual FS equivalents are combinations, almost all grade 4+).

□ 10.0 - Death due to MS. *Excludes cerebral function grade 1. Note 1: EDSS steps 1.0 to 4.5 refer to patients who are fully ambulatory and the precise step number is defined by the Functional System score(s). EDSS steps 5.0 to 9.5 are defined by the impairment to ambulation and usual equivalents in Functional Systems scores are provided.

Note 2: EDSS should not change by 1.0 step unless there is a change in the same direction of at least one step in at least one FS. Sources: Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444-52. Haber A, LaRocca NG. eds. *Minimal Record of Disability for multiple sclerosis*. New York: National Multiple Sclerosis Society; 1985.