



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

**CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS
MÚLTIPLE HOSPITALIZADOS DURANTE ENERO 2014 Y
MARZO 2016 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
NEUROLÓGICAS SEGÚN NIVEL SÉRICO DE VITAMINA D**

**PRESENTADO POR
LUCERO DE BELÉN LARRAURI CHU**

ASESOR

HENRY NELSON MORMONTOY CALVO

**TESIS
PARA OPTAR AL TÍTULO DE MÉDICA CIRUJANA**

LIMA – PERÚ

2018



**Reconocimiento
CC BY**

La autora permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

**CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS
MÚLTIPLE HOSPITALIZADOS DURANTE ENERO 2014 Y
MARZO 2016 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
NEURÓLOGICAS SEGÚN NIVEL SÉRICO DE VITAMINA D**

TESIS

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE MÉDICA CIRUJANA

PRESENTADO POR

LARRAURI CHU LUCERO DE BELÉN

ASESOR

DR. HENRY MORMONTOY CALVO

LIMA, PERÚ

2018

JURADO

Presidente: Guillermo Castillo Kohatsu, médico Neurólogo

Miembro: Sheila Castro Suárez, médica Neuróloga

Miembro: Henry Nelson Mormontoy Calvo, médico Salubrista

A mis padres, Luis y Arlette, por demostrarme su amor incondicional

A mis hermanos, Luis y Claudia, por el magnífico ejemplo fueron para mí

AGRADECIMIENTOS

A Sheila Castro Suárez, médica Neuróloga, por su asesoramiento y enseñanzas a lo largo de mi formación profesional.

A María Meza Vega, médica Neuróloga, por su asesoramiento y por haberme brindado las facilidades respectivas para realizar este trabajo.

Al Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, por haberme acogido durante mi formación profesional y brindarme las facilidades para la realización de este trabajo.

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimientos	iv
ÍNDICE	v
Resumen	vi
Abstract	vii
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	
1.1 Antecedentes	3
1.2 Bases teóricas	6
1.3 Definición de términos básicos	13
CAPÍTULO II: VARIABLES	
2.1 Hipótesis y variables	15
2.2 Variables y su operacionalización	15
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	
3.1 Tipo y diseño	16
3.2 Diseño muestral	16
3.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	17
3.4 Procesamiento y análisis de los datos	17
3.5 Aspectos éticos	18
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	20
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	26
RECOMENDACIONES	27
FUENTES DE INFORMACIÓN	28
ANEXOS	
1. Ficha de recolección de datos	
2. Escala Kurtzke EDSS	
3. Tablas cruzadas	

RESUMEN

Objetivo: Describir las características clínicas que presentan los pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple (EM) hospitalizados en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN), y observar si estos pacientes presentan un nivel sérico de vitamina D por debajo de los niveles óptimos.

Metodología: Estudio de serie de casos, descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo. La población de estudio fueron los pacientes diagnosticados con EM y hospitalizados en el INCN, que cumplieron con los criterios de inclusión. Los datos se obtuvieron mediante observación directa de historias clínicas proporcionadas por la institución mencionada y recolectados mediante una ficha de recolección. Una vez reunidos todos los datos, estos fueron analizados y procesados en tablas de frecuencia absoluta y relativa, así como con medidas de tendencia central y de dispersión.

Resultados: De un total de 12 pacientes, el 83.33% se encontraban dentro del grupo de 17-40 años de edad, y el 66.7% procedían de la ciudad de Lima. El tiempo de enfermedad promedio fue de 48 meses, y el 58% presentó EM de tipo Remitente–Recurrente. El 75% de pacientes con EM que fueron estudiados, contaban con valores por debajo de los niveles óptimos de vitamina D en sangre (punto de corte 30 ng/ml).

Conclusiones: El 75% de los sujetos no presentó niveles óptimos de vitamina D en sangre. El tipo más común de EM fue la Remitente-Recurrente.

Palabras clave: Esclerosis múltiple remitente-recurrente, vitamina D, evaluación de discapacidad.

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical characteristics of patients diagnosed with Multiple Sclerosis (MS) hospitalized in the National Institute of Neurological Sciences (INCN), and to observe if these patients have a serum vitamin D levels below the optimal ones.

Methods: Case report, descriptive, observational, transversal and retrospective study. The studied population was the entire universe of patients diagnosed with MS and hospitalized at INCN, who met the inclusion criteria. The data was obtained through direct observation of clinical records provided by the institution, and it was collected through a predetermined form. Once all the data was gathered, it was analyzed and processed through absolute and relative frequency, as well as central tendency and statistical dispersion.

Results: From the total amount of 12 patients, 83.33% of them were within the group of 17 to 40 years old, and 66.7% came from the city of Lima. All of them were hospitalized with an average date of first presentation time of 48 months, and 58%, presented the Relapsing–Remitting phenotype. 75% of studied patients diagnosed with MS had levels of vitamin D serum below average (cut-off point 30 ng / ml) at the time of hospitalization

Conclusions: 75% of the subjects did not show optimal vitamin D levels on blood. The most common type of MS was the Relapsing-Remitting.

Keywords: Multiple sclerosis relapsing-remitting, vitamin D, disability evaluation

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, degenerativa, autoinmune, que afecta sobre todo a adultos jóvenes entre las edades de 20-40 años, presentándose más en mujeres que hombres con una proporción de 3:1 ⁽¹⁾; siendo la principal causa de discapacidad neurológica no traumática, por lo cual es una enfermedad incapacitante si no recibe un tratamiento oportuno ⁽²⁾.

La prevalencia de la EM en Latinoamérica es de 2-13 casos por cada 100 000 habitantes. En el Perú es de 7 por 100 000 que representa una prevalencia media-baja ⁽³⁾⁽⁴⁾.

La EM es la segunda causa de discapacidad en personas de 20 a 40 años de edad, producto del déficit motor y cognitivo, los cuales son fundamentales para el desarrollo socioeconómico y profesional, llevando a las personas afectadas a tener repercusiones no solo a nivel personal, sino también, familiar y social ⁽⁵⁾⁽⁶⁾. El diagnóstico de la EM es clínico, sin embargo, la resonancia magnética juega un rol muy importante tanto para el diagnóstico como en el seguimiento ⁽⁷⁾. Es por ello que, con la llegada de la resonancia magnética a los centros hospitalarios de nuestro país el diagnóstico de la esclerosis múltiple se incrementó ⁽⁸⁾ además, los estudios actuales nos permiten conocer de cerca los tipos de esclerosis múltiple, sus posibles factores de riesgo y su tratamiento ⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾.

Dentro de los factores de riesgo de la EM se considera la exposición a la radiación UV y disponibilidad de vitamina D, motivo por el cual los valores séricos de la vitamina D está siendo el objeto de recientes trabajos de investigación, para determinar si tiene un rol importante en la evolución y/o tratamiento de la EM ⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾. Los valores séricos disminuidos de vitamina D (<50 nmol/L) son considerados como factor de riesgo para desarrollar EM, por lo cual valores óptimos de este elemento podría estar asociado a tener un rol inmunoprotector dentro de su fisiopatología, por lo cual sería menester investigar cual es el nivel en sangre de vitamina D en estos pacientes. En la actualidad, no se cuenta con ningún estudio realizado en nuestro país en cuanto al dosaje y rol de esta vitamina en la EM.

Actualmente, el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, solicita el dosaje de 25-hidroxi vitamina D en los pacientes con EM hospitalizados, y les recomienda lo mismo a recién diagnosticados, por lo que este estudio busca caracterizar dichos pacientes según los niveles de vitamina D ⁽¹⁵⁾.

Es importante conocer las características de los pacientes con EM, y si presentan niveles bajos de vitamina D, así como el estado funcional de estos, para luego difundir los hallazgos y así contribuir en las investigaciones sobre la evolución y nuevos esquemas de tratamiento, promover el dosaje y reposición de vitamina D ya que contribuye en la atención integral.

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes

Estudios recientes demostraron mayor interés y aportado nuevos conocimientos sobre el papel de la vitamina D como inmunomodulador. Sakaguchi S, et al. (2006) realizaron un estudio con el objetivo de describir la función de los linfocitos T reguladores dentro del sistema inmune, la metodología empleada consistió en un estudio observacional que consistió en detallar el comportamiento in vitro e interacción con receptores de vitamina D. Los resultados obtenidos mostraron que al ser activados se reconfiguran en un subtipo particular (LT Foxp3+) el cual es el encargado de mantener la tolerancia inmunológica periférica, llegando a la conclusión que estas células suprimen la actividad autoinmune de linfocitos CD25⁻ CD24⁺, preservando así la homeostasis dentro de nuestro cuerpo ⁽¹⁶⁾.

Van der Mei I, et al. realizaron un estudio con el objetivo de examinar si la exposición solar estaba asociada a reducir el riesgo de EM, la metodología empleada fue de caso-controles. Los resultados obtenidos fueron que una exposición solar elevada durante las edades de 6 a 15 años (2-3 horas promedio diarias durante el verano) estaba asociada a disminuir el riesgo de EM (odds ratio ajustado 0.31, intervalo de confianza del 95%), llegaron a la conclusión que la exposición insuficiente a rayos UV durante la infancia y adolescencia temprana, podría influenciar al desarrollo de EM ⁽¹⁷⁾.

Runia T, et al. (2012) publicaron una investigación sobre pacientes con deficiencia de vitamina D con riesgo elevado de presentar EM recurrente-

remitente, se empleó un estudio prospectivo longitudinal en 73 pacientes. Encontraron que 58 pacientes presentaron 138 exacerbaciones, las cuales disminuyeron junto con la elevación de vitamina D en sangre, las conclusiones fueron que valores por encima de 100nmol/L reducían el número de recaídas ⁽¹⁸⁾.

Lopes C, et al. en 2010 publicaron un estudio que señala el rol de la vitamina D en enfermedades autoinmunes, se empleó la metodología descriptiva observacional. Los resultados sugieren que la deficiencia de vitamina D (<80nmol/L) puede jugar un rol importante en la regulación del sistema inmune y probablemente intervenir en la prevención de enfermedades autoinmunes, las conclusiones fueron que se necesitan más estudios que midan el nivel sérico de 25 (OH) D para establecer con mayor precisión cuando se habla de deficiencia/insuficiencia y el impacto de la suplementación con vitamina D en la práctica clínica diaria ⁽¹⁹⁾.

Asimismo, Standahl Olsen K, et al. (2013) publicaron una investigación con el objetivo de determinar la asociación entre deficiencia vitamina D y riesgo de padecer EM, se empleó un estudio de cohortes retrospectivo. Los resultados demostraron que la señalización y función de células del sistema inmune son reguladas de diferente manera según el nivel sérico de vitamina D. Concluyeron que el déficit se asocia con vías moleculares que puede potenciar la aparición de esta enfermedad ⁽²⁰⁾.

En la Escuela de Medicina Johns Hopkins, Bhargava P, et al. (2015) realizaron un estudio con el objetivo de determinar el efecto de alta dosis en la producción de citoquinas y linfocitos T CD4+ en la EM. Consistió en un ensayo clínico doble ciego. En dicho estudio, 32 pacientes con EM remitente-recurrente recibieron desde 800 UI a 10 400 UI de suplemento de vitamina D3 diariamente durante seis meses, dividiéndose en dos grupos (el primero con ingesta de dosis altas y el segundo con dosis baja), en ambos grupos se reportó que solo un paciente reincidió, mientras que los efectos secundarios fueron mínimos y se presentaron por igual en ambos grupos. Llegaron a la conclusión que la vitamina D demostró gran potencial como tratamiento alternativo para la EM, debido a su bajo costo, además de ser seguro para las personas que padecen de esta enfermedad ⁽²¹⁾.

Dentro del mismo estudio, también demostraron con respecto a la repuesta inflamatoria, que el grupo con ingesta de dosis altas demostró que por cada 5ng/mL de nivel sérico incrementado de vitamina D llevaba a una reducción de 1% en porcentaje total de IL-17, CD4+, y células T; mientras que el grupo que fue suministrado con dosis bajas no mostró cambios notables ⁽²¹⁾.

Desde 2011, tanto el Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS), y el Congreso Latinoamericano de Esclerosis Múltiple (LACTRIMS) destacaron la deficiencia de vitamina D como factor de riesgo para desarrollar esta enfermedad, con diversos estudios que concluyen y recomiendan el dosaje sistemático durante toda la evolución de los pacientes con EM ⁽²²⁾⁽²³⁾.

1.2 Bases teóricas

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante, inflamatoria, autoinmunitaria y degenerativa, producida por una respuesta autoinmune que se produce al perderse la tolerancia a los antígenos propios. Una de las vías por la cual se cree que se produce este fenómeno es cuando los linfocitos T reguladores dejan de cumplir su rol inmunomodulador al no suprimir los linfocitos T autorreactivos ⁽²⁴⁾.

Vitamina D en la EM

Diversos tipos de células T mononucleares expresan receptores de vitamina D (VDR) en los macrófagos, células dendríticas, así como también en células B. Por lo cual, estudios epidemiológicos tienen como base este conocimiento y se pudo demostrar una asociación significativa entre la deficiencia de esta vitamina y el incremento de incidencia y/o prevalencia de enfermedades autoinmunes ⁽²⁵⁾. Estos receptores VDR se activan ante la presencia de 1,25(OH)2D3, que es la forma activa de vitamina D, hidrolizada en el riñón ⁽²⁶⁾.

Esta a su vez hace que las células dendríticas detengan su proceso de diferenciación resultando en su forma inmadura, la cual posee antígenos que inducen linfocitos T reguladores, los cuales finalmente cumplen la función de suprimir la respuesta autoinmune, manteniendo así la homeostasis ⁽²⁷⁾.

La vitamina D también fue asociada a diversas vías de señalización que manejan la función inmune celular, como la inducción a muerte programada,

inhibición de la angiogénesis e invasión celular ⁽²⁸⁾. A lo largo del sistema nervioso central existen receptores VDR que interactúan a su vez con enzimas que la ayudan a activarse y ser considerada incluso un esteroide neuroactivo⁽²⁹⁾. Toma entonces parte importante en la función de remielinización, empezando por incrementar la activación microglía y aumentando la expresión de los genes SPP1 y APP, los cuales ayudan a la codificación de proteínas, repercutiendo positivamente en la producción de mielina. Se puede ver como el déficit de vitamina D puede repercutir en los procesos previamente descritos, y agravar el proceso de desmielinización, la cual tiene un rol importante en la fisiopatología de la EM ⁽³⁰⁾.

Epidemiología

La esclerosis múltiple es una enfermedad que se presenta más en adultos entre los 20 y 40 años de edad, es decir, cuando se encuentran en mayor actividad laboral. Además de presentarse más en mujeres que en hombres, guardando una relación de 3:1 respectivamente ⁽¹⁾.

Es considerada la causa más frecuente de discapacidad no traumática en jóvenes adultos ⁽²⁾. Así también se observa que es más frecuente en poblaciones que, por ubicación geográfica, tienen menos exposición solar, como lo son las regiones que están más alejadas de la línea ecuatorial ⁽¹⁷⁾⁽³¹⁾.

Tipos de EM

La clasificación de EM se basa en cómo evoluciona clínicamente la enfermedad, así tenemos:

- **Recurrente-remitente (EMRR):** Es el tipo más frecuente presentándose en casi 85-90% de los pacientes con EM. La clínica que estos presentan es diferente entre un episodio y otro, seguido de la remisión completa o secuela de los síntomas hasta el siguiente episodio, presentando una progresión mínima entre estos ⁽³²⁾.
- **Progresiva primaria (EMPP):** Se caracteriza por la progresión acumulativa de discapacidad desde el inicio de la enfermedad que puede presentar mínimas y temporales mejorías, como también recaídas severas ⁽³²⁾.
- **Progresiva secundaria (EMPS):** Se muestra primero como una EMRR seguida por el empeoramiento del paciente, con o sin recaídas. La transición entre EMRR y EMPS puede durar entre 10 y 20 años desde el comienzo de la enfermedad ⁽³²⁾.
- **Progresiva-recurrente (EMPR):** Es la progresión desde el inicio de la enfermedad, en la cual se observan episodios agudos, bien definidos, con o sin recuperación completa, y tras los cuales se presentan periodos que se caracterizan por progresión continua de la enfermedad.³⁴ Sin embargo en el 2011 Lublin F, et al. Se reunieron para volver a examinar esta clasificación y hacerla más objetiva, basándose en la clínica, estudios por imágenes, y biomarcadores; siendo publicada en 2013 una revisión que

reconoce solo tres fenotipos de EM activa: recurrente-remitente, progresiva primaria, y progresiva secundaria ⁽³³⁾.

Factores de riesgo

Si bien la epidemiología nos demuestra que hay una mayor incidencia de esta enfermedad en mujeres que en hombres (3:1) ⁽¹⁾ es bueno analizar algunos factores de riesgo que recientes estudios sugieren pueden conllevar a padecer esta enfermedad:

- Susceptibilidad genética

La posibilidad de desarrollar EM se asocia con alelos clase I y II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), específicamente en el locus HLA-DRB1.

La presencia del elemento de respuesta localizado en la región promotora de la mayoría de alelos HLA-DRB1 sugiere que las diferencias ambientales pueden interactuar con HLA-DRB1 e influenciar en el riesgo de desarrollar EM ⁽³⁴⁻³⁷⁾.

Además, polimorfismos en el gene IL-7R puede incrementar ligeramente el riesgo de EM ⁽³⁴⁻³⁷⁾.

- Factores ambientales

Se observó que estos factores pueden tener un papel muy importante en determinar el riesgo de EM, las cuales puedes incluir infecciones virales, latitud geográfica y lugar de nacimiento, exposición solar y niveles de vitamina D, entre otros ⁽³⁸⁾.

Las infecciones virales pueden provocar que se active el sistema inmune de tal manera que desate la fisiopatología autoinmune. Aunque algunos virus como el citomegalovirus y la varicela zoster fueron asociados a la EM, aún no existe la suficiente evidencia para decir que estén ligadas directamente ⁽⁴⁰⁾.

Por otro lado, al analizar la incidencia y la prevalencia de la EM en distintos países, se puede observar cifras elevadas en países con latitud alta (como Canadá, norte de Estados Unidos, Nueva Zelanda, sureste de Australia y casi todo Europa, incluyendo Rusia), esto apoya una teoría muy popular que creen en la asociación entre ambas ⁽⁴⁰⁾. En un estudio realizado por *Nurses' Health Study* se observó que las personas que migraban de una zona de alto riesgo a otra de bajo riesgo después de que alcanzaban la pubertad, cargaban su alto riesgo con ellos; mientras que los que migraban durante su infancia parecían tener un riesgo asociado a la nueva área a la que migraron ⁽⁴¹⁾.

En cuanto a la luz solar, si relacionamos este factor con el de la latitud, vemos que la exposición puede ser considerada como un factor protector. Se encontraron estudios en el que la exposición solar y el riesgo de EM están inversamente relacionados, mientras otros muestran solo una baja actividad de esta enfermedad ⁽³¹⁾⁽⁴²⁾.

Diagnóstico

Si bien el diagnóstico de la EM es básicamente clínico, se requiere la demostración de la diseminación en tiempo y espacio de la lesión en el

sistema nervioso central, y es la unión de la clínica y los hallazgos en la resonancia magnética nuclear (RMN) lo cual lo hace posible ⁽⁴¹⁾. La RM es el examen de elección para la EM, por lo cual se usan los criterios de Mc Donald para demostrar la diseminación de las lesiones ⁽⁴³⁾.

Criterios de McDonald 2010

McDonald WI, et al. (2001) dirigieron un panel junto con *National Multiple Sclerosis Society* con el objetivo de diagnosticar la EM de manera temprana. Se definió la diseminación en tiempo (DIT) y espacio (DIS), por separado; de esta manera ayudaron o complementaron los criterios clínicos para un diagnóstico más certero, realizando una revisión en el 2005 y una última modificación en el 2010 ⁽⁴³⁾.

Como estos criterios se basan en la interpretación de estudios por RMN, en las modificaciones del 2010 se cambiaron criterios de la DIS por RMN que se basa en criterios de Barkhof-Tintoré que presentan alta sensibilidad y especificidad pero requieren de una compleja capacidad de interpretación en aquellos que no tienen mucha experiencia en neurorradiología; por lo que Motalban X, et al. hicieron estos criterios más simples sin afectar su especificidad y sensibilidad ⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾.

Escala de Kurtzke EDSSS

(Expanded Disability Status Scale o escala ampliada del estado de discapacidad) Evalúa ocho sistemas funcionales (piramidal, cerebeloso,

tronco encefálico, sensitivo, vesical, intestinal, visual y mental) en una puntuación de 0,0 a 10,00 para poder cuantificar así la discapacidad en pacientes con EM ⁽⁴⁶⁾.

Sin embargo, las funciones cognitivas requieren de una evaluación neuropsicológica muy especializada, que incluso puede tomar horas y requerir de otras pruebas, por lo que su sensibilidad es baja, y evaluación deficiente podría afectar la puntuación EDSS. A pesar de ello, esta escala sigue siendo la más adecuada y básica para la evaluación de deterioro en la EM, además de ser la más conocida y utilizada mundialmente en investigación ⁽⁴⁷⁾.

Tratamiento

Las indicaciones son para tratar la exacerbación aguda en pacientes con EM, que incluyen síntomas neurológicos incapacitantes como pérdida de visión, síntomas cerebelosos y/o motores ⁽⁴⁸⁾. En estos casos los glucocorticoides intravenosos usados en tratamientos de tres a cinco días como metilprednisolona 500 a 1000mg por día, o un tratamiento alternativo de tres a siete días de prednisona oral 625 a 1250 mg diarios. En los casos en los que éstos pacientes no responden al tratamiento de glucocorticoides, se sugiere plasmaféresis, en el que se ha visto un moderado o gran mejoramiento de la incapacidad neurológica hasta en un 42% de los pacientes en los que se usó este tratamiento ⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾.

El tratamiento modificador de la EM Recurrente-Remitente tiene por objetivo disminuir la frecuencia de los brotes, prevenir la aparición de nuevas lesiones

en la RM cerebrales y retrasar o disminuir la discapacidad ⁽⁵¹⁾. En las fases progresivas de la EM en cambio es más difícil el tratamiento, sobre todo en el fenotipo primaria progresiva, donde hasta el momento solo se ha probado un solo fármaco: Ocrelizumab, de reciente aprobación pero con difícil acceso. Existen otras opciones terapéuticas como el uso de ciclofosfamida pero con poca efectividad ⁽⁵²⁾.

1.3 Definición de términos básicos

Esclerosis múltiple: Es una enfermedad autoinmune inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central que cause un gran nivel de discapacidad sobre todo en adultos jóvenes. Entre sus síntomas y signos podemos encontrar neuritis óptica, parestesias, debilidad, disfunción vesical e intestinal, entre otros problemas de índole neurológica, que muestran claramente el nivel de deterioro cognitivo y funcional que atravesará cada paciente ⁽³³⁾.

Vitamina D: Pertenece al grupo de esteroides liposolubles, y es considerada una pro hormona, ya que se puede ser sintetizada y activada en nuestro cuerpo ⁽⁵³⁾. Se obtiene de manera exógena mediante el consumo de algunos alimentos como el hígado de pescado, y de forma endógena por medio de la síntesis de colesterol donde la acetil coenzima A mediante varios procesos la convierte en 7-dehidrocolesterol en el hígado y llevada posteriormente a la piel donde será en contacto con los rayos UV será transformada en vitamina D3. La cual pasa a su forma activa mediante 2 hidroxilaciones, la primera en el hígado donde pasa a ser 25-hidroxivitamina D (que es la forma que vamos

a observar en este estudio, ya que nos da una medida más precisa del nivel sérico de esta vitamina en el cuerpo), y finalmente llega al riñón donde ocurre su segunda hidroxilación a 1,25-dihidroxicolecalciferol, que es su forma activa ⁽⁵⁴⁾.

Para definir los valores séricos encontrados como normales o insuficientes, rangos descritos anteriormente refieren que se necesita 30ng/ml en sangre para maximizar su efecto en el metabolismo del calcio, por lo cual cualquier valor por debajo de éste es considerado como insuficiente ⁽⁵⁵⁾.

Escala EDSS de Kurtzke: *Expanded Disability Status Scale* o escala ampliada del estado de discapacidad. Evalúa ocho sistemas funcionales (piramidal, cerebeloso, tronco encefálico, sensitivo, vesical, intestinal e intestino, visual y mental) en una puntuación de 0,0 a 10,00 para poder cuantificar así la deficiencia en pacientes con EM ⁽⁵⁶⁾.

CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES

2.1 Formulación de hipótesis

El presente estudio es tipo observacional descriptivo, el cual responde a la formulación de un problema planteado, y la operacionalización de sus variables. Se busca señalar mas no probar la asociación de las variables propuestas, por lo cual no es necesario el planteamiento de hipótesis.

2.2 Variables y su operacionalización

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADORES	Tipo de Variable	ESCALA DE MEDICIÓN	VALOR FINAL
PERSONALES	Tiempo de vida en años	EDAD	Cuantitativa	Razón	Número de años
	Características biológicas y fisiológicas que definen el género.	SEXO: Varón Mujer	Cualitativa	Nominal: dicotómica	Si /No
LUGAR	Departamento geográfico en el que residían antes de la hospitalización	PROCEDECENCIA	Cualitativa	Nominal: policotómica	Por departamentos
TIPO DE EM	Características clínicas cuyas manifestaciones se expresan en fenotipos de EM.	RECURRENTE-REMITENTE	Cualitativa	Nominal: dicotómica	Presente Ausente
		PROGRESIVA : EM-PP, EM-SP	Cualitativa	Nominal: dicotómica	Presente Ausente
TIEMPO DE ENFERMEDAD	Tiempo en el que paciente refiere empezaron síntomas antes de ingresar al hospital.	Tiempo del curso de la EM	Cuantitativa	Razón	En meses
NIVEL FUNCIONAL	Evalúa nivel funcional y de discapacidad del paciente.	Estado de discapacidad medido por la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS)	Cualitativa	Ordinal	0; 1.0; 1.5; 2.5; 3; 3.5; 4; 4.5; 5; 5.5; 6; 6.5; 7; 7.5; 8; 8.5; 9; 9.5; 10.
Vitamina D	Dosificación sérica de la concentración de 25-hidroxivitamina D, ya que este metabolito constituye el mayor depósito de vitamina D en el cuerpo.	Valores normales de 25-hidroxivitamina D: $\geq 30\text{ng/ml}$ Valores insuficientes de 25-hidroxivitamina D: $< 30\text{ng/ml}$	Cualitativa	Dicotómica	Normal Insuficiente

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Tipo y diseño

Estudio de serie de casos, descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo.

Descriptivo: Debido a que se observa una sola población de estudio, en este caso pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple hospitalizados en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.

Observacional: No se modificó o manipuló ninguna variable.

Transversal: Se realizó una sola medición de las variables de interés, no hay seguimiento.

Retrospectiva: Debido a que la información recolectada y registrada es una fuente secundaria (historia clínica).

3.2 Diseño muestral

Población de estudio

Para este estudio se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con EM en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas durante el periodo de enero 2014 hasta marzo 2016.

Criterios de inclusión

- Pacientes con registros clínicos con diagnóstico de EM que cuenten con dosaje de vitamina D durante enero 2014 y marzo 2016.
- Pacientes con registros clínicos con diagnóstico de EM que cumplan con los Criterios de McDonald 2010.

Criterios de exclusión

- Pacientes con registros clínicos incompletos con diagnóstico de EM que cuenten además con diagnóstico de otra patología que afecte la función renal, hepática, o de la dermis o epidermis, influyendo así en el metabolismo de la vitamina D.

3.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos

Se presentó el proyecto de investigación al Comité de Ética y Oficina de Grados y Títulos de la Universidad de San Martín de Porres – Facultad de Medicina Humana, así como al Comité Institucional de Ética en Investigación para los permisos respectivos de recolección de datos en el INCN.

El INCN proporcionó acceso a revisar las historias clínicas que todos los pacientes que habían sido hospitalizados durante el 2014 hasta el 2016, incluyendo aquellos que fueron dados de alta fuera de este periodo, los pacientes que aun acuden a consultorio externo para sus controles, y pacientes fallecidos.

Se recolectaron los datos de los pacientes diagnosticados con EM que cumplían con los criterios de inclusión, completando la ficha de recolección de datos (anexo 1), los cuales posteriormente fueron revisados para identificar posible información incompleta o valores atípicos, y crear así una base de datos fiable.

3.4 Procesamiento y análisis de datos

Se elaboró una base de datos que incluyó variables epidemiológicas (edad, sexo, lugar de procedencia) y clínicas (tiempo de enfermedad, fenotipos de esclerosis múltiple), dosaje de vitamina D en sangre, nivel de discapacidad según la Escala EDSS), elaborada con ayuda de dos médicos neurólogos del INCN (anexo 2).

Después de recolectarse la información de las historias clínicas en la fichas de recolección, los datos pasaron por un control de calidad y luego se procedió a elaborar una base de datos en Excel, asegurando que no existan datos perdidos o aberrantes.

Posteriormente, se realizó un análisis, donde las variables cualitativas se presentan en tablas de frecuencia absoluta y relativa. Para el caso de las variables cuantitativas, son presentadas mediante medidas de tendencia central y de dispersión.

Los resultados fueron presentados en tablas, gráficos de barras simples y diagrama de dispersión. La descripción de las variables fue a través del programa estadístico SPSS versión 20.0.

3.5 Aspectos éticos

La presente investigación fue revisada y aprobada por el Comité de Ética de la Universidad de San Martín de Porres y el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.

El trabajo consiste en obtener datos directamente de historias clínicas, por lo cual no refiere riesgo alguno para los pacientes, además se le asignó a cada historia un código para ser tabulada, respetando así la confidencialidad.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

Se registraron un total de 38 historias clínicas, dentro de las cuales 12 historias clínicas cumplían con los criterios de inclusión. El 75% (n=9) de los pacientes fueron mujeres, y más de la mitad del total de casos procedían de la ciudad de Lima. Del total de casos, el grupo de 17 a 40 años de edad conformó el 83.33% del total de historias clínicas revisadas, siendo 26 años la edad promedio; mientras que solo el 16.67% eran mayores de 41, siendo dentro de este grupo la edad promedio 46.5 años (tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada en el INCN 2014 -2016

Variables	n(%)	$\bar{x}\pm s$
Sexo		
Masculino	3(25)	
Femenino	9(75)	
Edad		
17 - 40	10(83.33)	26±6.07
41 - 51	2(16.67)	46.5±6.36
Procedencia		
Lima	8(66.67)	
Ancash	2(16.67)	
Ayacucho	1(8.33)	
Piura	1(8.33)	

Los pacientes estudiados fueron hospitalizados con un tiempo de enfermedad promedio de 48 meses. En cuanto a los fenotipos de esclerosis múltiple, la mayoría presentó EM de fenotipo remitente–recurrente (58%), mientras que

dentro del grupo que presentó EM de fenotipo progresivo (41%) el subtipo secundaria progresiva fue el que se halló en mayor porcentaje (25%) (tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas

Variables	n(%)
Tiempo de enfermedad (meses)	48(0.5 - 192)*
Tipos de EM	
Remitente-Recurrente	7(58.3)
Progresiva	5(41.7)
Primaria	2(16.7)
Secundaria	3(25.0)
*Media(rango)	

Al momento de ser hospitalizados, a los pacientes se les realizó una dosificación sérica de vitamina D, cuyos resultados mostraron que el 75% contaba con valores insuficientes de este elemento en la sangre (punto de corte 30ng/ml), siendo la mayoría de ellos procedentes del departamento Lima (41.7%) (gráfico 1). Del total de pacientes evaluados, el 25% de pacientes obtuvo un puntaje de 3 en la escala EDSS. A su vez, se evaluó el nivel de discapacidad según la escala EDSS, confrontando estos resultados con los niveles séricos de vitamina D, sin embargo no se encontró correlación entre ambos valores (gráfico 2).

Gráfico 1. Número de pacientes por departamento Vs. con niveles séricos de Vitamina D

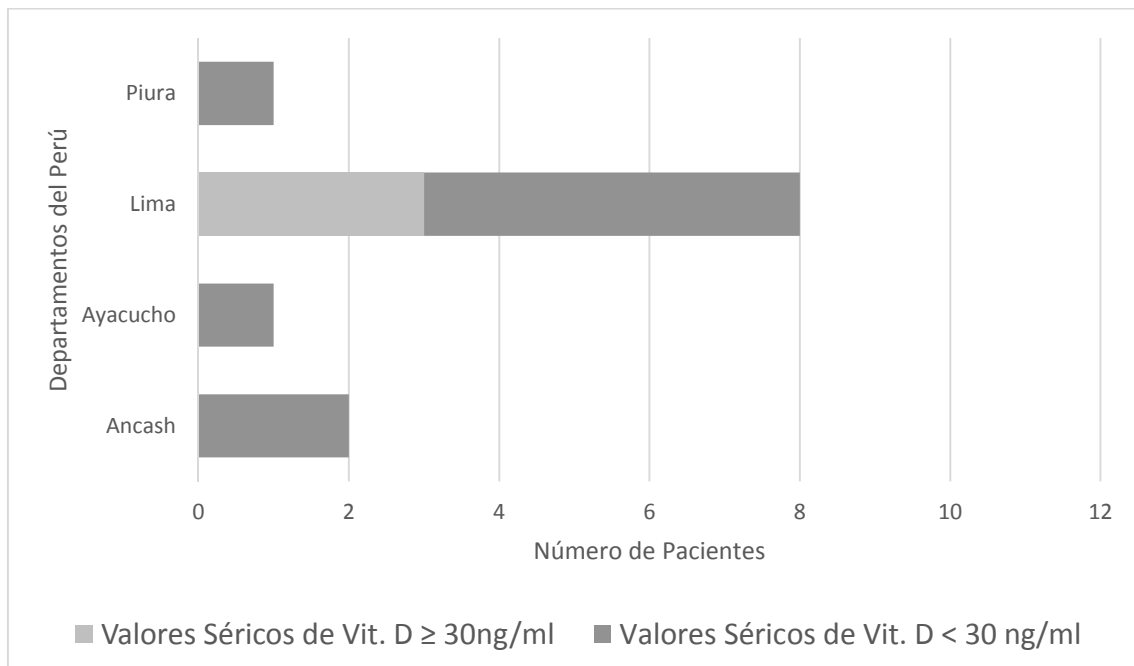
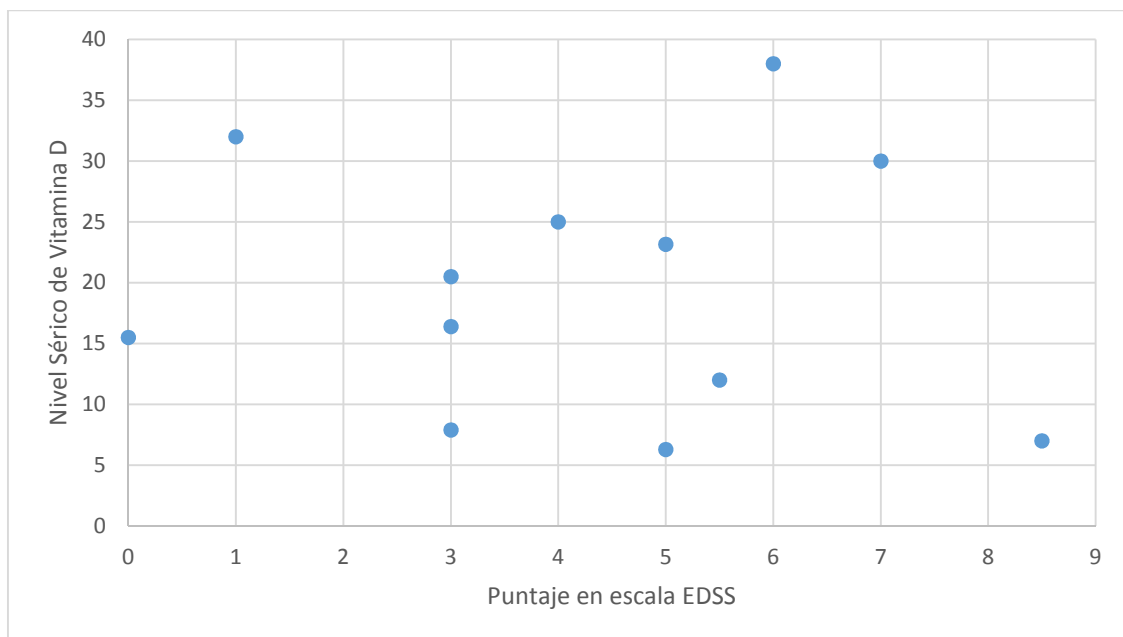


Gráfico 2. Diagrama de dispersión nivel sérico de Vitamina D Vs. puntaje escala EDSS



CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

Se observa que la proporción entre pacientes mujeres y hombres (3:1) fue la misma que encontramos en otros países, como México ⁽¹⁾. En cuanto a la edad de los pacientes hospitalizados, se agrupó por los siguientes grupos etarios: de 17 a 40 años (que es el periodo en el que la EM se presenta con más frecuencia) ⁽¹⁾, y de 41 a 51 años (que fue la edad máxima encontrada). Similar a los hallazgos de los autores Koch-Henriksen N, et al. encontraron que el grupo de adultos jóvenes (17 - 40 años) fueron los más afectados ⁽⁵⁷⁾, alcanzando un 83.33%.

El lugar de procedencia de los pacientes fue en su mayoría el departamento de Lima (66.67%) lo cual puede ser atribuido a la localización del instituto donde se realizó el presente estudio, el cual se encuentra también en Lima, pues a pesar de ser un hospital de referencia nacional, tiene mayor afluencia local. Por dicha razón, además del bajo número de registros aptos para el estudio, nos sería imposible deducir si la ubicación geográfica fue un determinante importante para la frecuencia de esta enfermedad en dicha ciudad, como se presume en otros estudios que atribuyen la latitud y baja exposición solar al riesgo de presentar esclerosis múltiple ⁽⁵⁸⁾⁽⁵⁹⁾.

Respecto al tipo de esclerosis múltiple, el fenotipo recurrente-remitente se presentó en un 58.3%, coincidiendo así con los estudios realizados por Weinshenker B, et al. la describen como la más frecuente ⁽³¹⁾. Mientras que dentro del grupo del fenotipo progresivo, encontramos que el subtipo secundaria

progresiva (SP) es la más frecuente, esto puede ser debido a que existe evidencia que indica que la mayoría de pacientes con EM R-R en un plazo de 10 a 20 años puede hacer la transición hacia el subtipo secundaria progresiva, si es que no se lleva un adecuado tratamiento, aunque los criterios patológicos que explican esta transición aún no han sido del todo esclarecidos ⁽³³⁾⁽⁶⁰⁾.

Dentro de la evaluación clínica al momento de la hospitalización, se reportó que el 25% de los pacientes presento una puntuación de 3 en la Escala EDSS de Kurtzke (anexo 2), la cual se expresa como incapacidad moderada en un sistema funcional, pero en la cual el paciente deambula sin dificultad; además de encontrar que todos estos pacientes también presentaban el fenotipo Recurrente-Remitente, lo que denota la evolución y deterioro interrumpido de la enfermedad dentro de este grupo. Junto con ello observamos que el 75% de los sujetos presentó niveles insuficientes de vitamina D en sangre. Estos valores nos permiten caracterizar la condición clínica con la que estos pacientes fueron hospitalizados, y la gran mayoría de ellos encontrados con bajos niveles en sangre del componente en estudio.

Entre las limitaciones que tuvo el estudio tuvo que la EM muestra prevalencia media-baja en el Perú, y el número de historias clínicas revisadas no fueron representativas debido a que la institución las limita. El diseño del estudio orienta pero no permite identificar de modo directo la asociación entre el nivel sérico de vitamina D y la severidad de la EM (medida a través de la escala EDSS), como pudimos observar en el gráfico 2, al no encontrar correlación entre ambas,

debido a que el número de registros clínicos encontrados que cumplieran con los criterios de inclusión no fue representativo. Esto puede ser a causa de que la mayoría de historias clínicas no contaba con los resultados del examen de vitamina D en sangre, a pesar de haber sido solicitados.

Una de las desventajas es que el dosaje en sangre de la vitamina D no es realizado en el INCN, además de que el Seguro Integral de Salud (SIS), entidad con la que trabaja la institución directamente, no afronta el costo de esta prueba, motivo por el cual se le solicita al paciente que realice esta prueba a través de laboratorios particulares, perdiendo así el seguimiento directo.

Es importante resaltar, que si bien la vitamina D en los últimos años ha despertado el interés médico, en cuanto a su rol como inmunomodulador ⁽⁴⁹⁾, y como una potencial arma terapéutica en contra de la esclerosis múltiple ⁽²³⁾⁽⁵⁹⁾⁽⁶³⁾, en la actualidad y en el contexto nacional, aún se carece de estudios que abalen el papel de esta vitamina como parte del esquema de tratamiento, y cuya adición podría conllevar no solo beneficios a nivel clínico, sino también, a nivel económico, en comparación a los altos gastos que conlleva la terapia actual ⁽⁶¹⁾⁽⁶²⁾.

CONCLUSIONES

El 75% de los pacientes con esclerosis múltiple hospitalizados en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, durante el periodo de enero 2014 y marzo 2016, presentaron niveles por debajo de los valores óptimos en sangre de Vitamina D (<30ng/ml).

Se encontró que la relación entre mujeres y hombres con diagnóstico de EM era de 3:1, respectivamente.

Se observó que el mayor porcentaje de pacientes estudiados (25%) fueron hospitalizados con un nivel de incapacidad moderado.

Con respecto a los tipos de EM, el 83.33% de pacientes evaluados presentó el fenotipo recurrente-remitente.

Los valores de vitamina D en sangre y el nivel de discapacidad según la escala EDSS no mostró correlación estadística, sin embargo este resultado es atribuible al bajo número de historias clínicas aptas para el estudio, por lo cual los resultados no pueden ser extrapolables a la realidad de esta enfermedad en el Perú.

RECOMENDACIONES

Se sugiere continuar con estudios observacionales y ensayos clínicos, tanto en la misma Institución así como en otros hospitales nacionales, para poder obtener un panorama más amplio a nivel nacional y un perfil adecuado de la enfermedad y los niveles de vitamina D que la acompañan.

Asimismo, se recomienda que las instituciones y/o hospitales comiencen a solicitar dosaje de vitamina D en pacientes con esclerosis múltiple, para poder llevar un control del déficit y poder así adecuar una terapia complementaria.

Se recomienda que el sistema integral de salud (SIS) reconozca la prueba de vitamina D en sangre como parte importante del seguimiento y tratamiento de la EM, proporcionando a sus asegurados la cobertura económica para poder realizar dicha prueba.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Bermudez-Morales, V, Hernández-Girón, C, Flores, J. Relación de infección por virus de Epstein-Barr (EBV) en pacientes con esclerosis múltiple (EM), en México. *Neurol Argentina* 2016; 8: 89–95. EbersGC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008; 7:268-77.
2. EbersGC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008; 7:268-77.
3. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33:1444-52.
4. Vizcarra Escobar D, Kawano Castillo J, Castañeda Barba C, Chereque Gutierrez A, Tipismana Barbarán M, Bernabé Ortiz A, Juárez Belaúnde A. Prevalence of Multiple Sclerosis in Lima–Perú. *Rev. méd. Hered.* 2009;20(3):146-150.
5. Andrés C, Guillem A. Una aproximación sobre la calidad de vida en pacientes con esclerosis múltiple / Approach to quality of life changes in patients with multiple sclerosis. *Rev Neurol;* 30(12): 1229-1234
6. Vizcarra Escobar D, et al. Prevalencia de Esclerosis Múltiple en Lima - Perú. *RevMedHered [online].* 2009, vol.20, n.3 [citado 2016-05-29], pp. 146-150. Disponible

en:<http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2009000300005&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1729-214X

7. Miller DH, Albert PS, Barkhof F, Francis G, Frank JA, Hodgkinson S, Lublin FD, Paty DW, Reingold SC, Simon J. Guidelines for the use of magnetic resonance techniques in monitoring the treatment of multiple sclerosis. US National MS Society Task Force. *Ann Neurol.* 1996 Jan;39(1):6-16.
8. Castro C, Velasco R, Huaroto L, Trelles L. ¿Es rara la esclerosis múltiple en el Perú?. *Rev. Per. Neurol.* 1990; 2(2, 3): 64-72.
9. Hawker K, Frohman E. Multiple Sclerosis. *Prim Care ClinOffice Pract.* 2004;31:201-26.
10. Frohman EM. Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations. *Neurotherapeutics.* 2007; 4(4):618-26.
11. Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW, et al. Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology.* 1992;42:991-4.
12. Fernández-Fernández O, Álvarez-Cermeño JC, Arbizu-Urdiain T, Arroyo-González R, Arnal-García C, Casanova-Estruch B, Calles-Hernández MC, Coret-Ferrer F, Comabella-López M, García-Merino JA, Heras V, Izquierdo G, Meca-Lallana JE, Muñoz-García D, Olascoaga J, Oreja-Guevara C,

Prieto JM, Rodríguez-Antigüedad A, Tintoré M, Montalban X, Grupo Post-ECTRIMS. Revisión de las novedades presentadas en el XXVI Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) (I). Rev Neurol 2011; 52 (4): 227-238

13. Butzkueven H, Meyniel C, Spelman T, Izquierdo G, Grand'Maison F, Trojano M. MRI and CSF as predictors of time to relapse after CIS in neurological practice. MultScler 2010; 16: S7-39 [abstract 38].
14. Bentzen J, Thygesen LC, Flachs EM, Stenager E, Brønnum-Hansen H, Koch Henriksen N. Diagnostic delay in multiple sclerosis. MultScler 2010; 16: S7-39 [abstract 39]
15. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Esclerosis Múltiple: tratamiento de hoy augura vida productiva. Lima: INCN; 2016 [octubre 2016; noviembre 2017]. Disponible en: <http://www.incn.gob.pe/index.php/40-noticias-actuales/414-esclerosis-multiple-tratamiento-augura-vida-productiva>
16. Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, et al. Foxp3+ CD25+ CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. Immunol Rev. 2006;212:8–27
17. van der Mei, I.A. et al. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. J. Neurol. 254, 581–590 (2007).

18. Runia TF, Hop WCJ, de Rijke YB, Buljevac D, Hintzen RQ. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012;79(3):261-266.
19. Lopes Marques CD, Tavares Dantas A, Sotero Fragoso, T, & Duarte, Branco Pinto Duarte AL. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2010; 50(1), 67-80.
20. Standahl Olsen, Rylander C, Brustad M, Aksnes L, Lund E. Plasma 25 Hydroxyvitamin D Level and Blood Gene Expression Profiles: A Cross-Sectional Study of the Norwegian Women and Cancer Post-Genome Cohort, *European Journal of Clinical Nutrition*. 2013; 67(7): 773-8.
21. Pavan Bhargava P, Sotirchos E, Eckstein C, Ntranos A, Gocke A, Mowry E, Calabresi P. High-dose vitamin D supplementation reduces IL-17-producing CD4+ T-cells and effector-memory CD4+ T-cells in multiple sclerosis patients. *Neurology* April 6, 2015; 84 (14) S38.001.
22. Dadalti Fragoso Y. Survey of Latin American Neuroimmunologists on the Treatment of Multiple Sclerosis with Monoclonal Antibodies. *Current Drug Safety*. 2015; 10(3):217-220.
23. Fernández-Fernández O, Álvarez-Cermeño JC, Arbizu-Urdiain T, Arroyo-González R, Arnal-García C, Casanova-Estruch B, Calles-Hernández MC,

Coret-Ferrer F, Comabella-López M, García-Merino JA, Heras V, Izquierdo G, Meca-Lallana JE, Muñoz-García D, Olascoaga J, Oreja-Guevara C, Prieto JM, Rodríguez-Antigüedad A, Tintoré M, Montalban X, Grupo Post-ECTRIMS. Revisión de las novedades del congreso conjunto ECTRIMS-ACTRIMS 2014, presentadas en la VII Reunión Post-ECTRIMS (II). *Rev neurol.* 2015; 61(6):271-283.

24. Cantorna MT. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc SocExpBiol Med* 2000; 223:230-3
25. Khoo AL, Joosten I, Michels M, Woestenenk R, Preijers F, He XH, Netea MG, van der Ven AJ, Koenen HJ. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits proliferation but not the suppressive function of regulatory T cells in the absence of antigen-presenting cells. *Immunology.* 2011;134:459–468.
26. Imazeki I, Matsuzaki J, Tsuji K, Nishimura T. Immunomodulating effect of vitamin D3 derivatives on type-1 cellular immunity. *Biomed Res.* 2006;27:1–9.
27. Cantorna M, Woodward W, C.E. Hayes, H.F. DeLuca. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a positive regulator for the two antineuroinflammatory cytokines TGF beta 1 and IL4. *J Immunol*, 160 (1998), pp. 5314-5319

28. Deeb K, Trump D, Johnson C. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nature reviews Cancer*. 2007; 7(9):684-700.
29. Groves NJ, Mc Grath JJ, Burne TH. Vitamin D as a neurosteroid affecting the developing and adult brain. *Annu Rev Nutr*. 2014;34:117—41.
30. Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H, et al. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain*. 2006;129:3165—72.
31. Islam T, Gauderman WJ, Cozen W, Mack TM. Childhood sun exposure influences risk of multiple sclerosis in monozygotic twins. *Neurology* 2007; 69:381.
32. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36 Suppl:S6.
33. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83:278.
34. Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. *Nat Genet* 2005; 37:1108.

35. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler DA, Compston A, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* 2007; 357:851.
36. Friese MA, Jakobsen KB, Friis L, et al. Opposing effects of HLA class I molecules in tuning autoreactive CD8+ T cells in multiple sclerosis. *Nat Med* 2008; 14:1227.
37. De Jager PL, Jia X, Wang J, et al. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nat Genet* 2009; 41:776.
38. Brahic M. Multiple sclerosis and viruses. *Ann Neurol* 2010; 68:6.
39. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Multiple sclerosis: autoimmunity and viruses. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25:496.
40. Simpson S Jr, Blizzard L, Otahal P, et al. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:1132.
41. Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A. Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. *Neurology* 1999; 53:1711.

42. van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* 2003; 327:316.
43. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121–127
44. Montalban X, Tintoré M, Swanton J, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010; 74:427.
45. Wanton JK, Rovira A, Tintore M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007;6:677–686.
46. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444-52.
47. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I. Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991; 41:685-91.
48. Galea I, Ward-Abel N, Heesen C. Relapse in multiple sclerosis. *BMJ* 2015; 350:h1765.

49. Kupersmith MJ, Kaufman D, Paty DW, et al. Megadose corticosteroids in multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44:1.
50. Murray TJ, Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *BMJ* 2006; 332:525.
51. Shahkarami MA, Vaziri B, Salami S, Harandi AA, Oger J. Neutralizing antibodies in multiple sclerosis patients on weekly intramuscular Avonex and biosimilar interferon beta-1a (CinnoVex): comparing results of measurements in two different laboratories. *J Immunol Methods*. 2013;388(1-2):46-8.
52. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90(17):789-800.
53. Coates ME. (1968). Requirements of different species for vitamins. *Proceedings of the Nutrition Society* 27 (2): 143–148.
54. Rajakumar K. Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective. *Pediatrics*. 2003; 112 (2): e132-5.

55. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH and Weaver CM. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; 96(7):1911–1930.
56. Izquierdo G, RuizPeña JL. Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. *Rev Neurol*. 2003; 36 (2): 145-152.
57. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010; 9:520.
58. Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A. Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. *Neurology* 1999; 53:1711.
59. van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* 2003; 327:316
60. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003;126(Pt 4):770–82.

61. B. Taylor, E. McDonald, B. Fantino, L. Sedal, R. MacDonnell, F. Pittas, et al. The cost of multiple sclerosis in Australia *J Clin Neurosci*, 14 (2007), pp. 532-539

62. C.J. Phillips The cost of multiple sclerosis and the cost effectiveness of disease-modifying agents in its treatment *CNS Drugs*, 18 (2004), pp. 561-

ANEXOS

1. Ficha de recolección de datos

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS ENERO 2014-MARZO 2016					
IDENTIFICACIÓN					
Ficha N.º:	_____	HC:	_____	Fecha:	_____
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS					
Edad: ____		Sexo: (M)(F)			
Procedencia: _____					
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS					
Tipo de EM:					
	Remitente-recurrente:		()		
	Progresiva:		()		
			Primaria		
			Secundaria		
Tiempo de enfermedad: ____					
Nivel de discapacidad (Escala de Kurtz EDSS): ____					
Dosaje de vitamina D:					
≥30ng/ml, insuficiencia de vitamina D ()					
<30 ng/ml, nivel óptimo de vitamina D ()					

2. Escala de Kurtzke EDSS

Piramidal	<ol style="list-style-type: none"> 1. normal 2. signos anormales sin incapacidad 3. incapacidad mínima 4. paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave 5. paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada 6. paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa. 7. cuadriplejía
Cerebelo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Normal 2. Signos anormales sin incapacidad 3. Ligera ataxia 4. Moderada ataxia de los miembros o del tronco 5. Ataxia intensa de todas las extremidades 6. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia. añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba
Tronco del encéfalo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Normal 2. Solamente signos 3. Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad 4. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares 5. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad 6. Incapacidad para tragar o hablar
Sensibilidad	<ol style="list-style-type: none"> 1. Normal. 2. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades 3. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros 4. Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros 5. Id. intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros 6. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros 7. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza
Vejiga	<ol style="list-style-type: none"> 1. función normal 2. ligero titubeo, urgencia o retención 3. moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente 4. incontinencia <semanal 5. incontinencia >semanal 6. incontinencia diaria 7. catéter vesical
Intestino	<ol style="list-style-type: none"> 1. función normal

	<ol style="list-style-type: none"> 2. estreñimiento de <diario, sin incontinencia 3. estreñimiento de menos de a diario pero no incontinencia 4. incontinencia <semanal 5. incontinencia >semanal pero no a diario 6. ningún control intestinal 7. grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical
Visión	<ol style="list-style-type: none"> 1. normal 2. escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30 3. el ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59 4. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99 5. id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior 6. id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos 7. añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal
Funciones mentales	<ol style="list-style-type: none"> 1. normal 2. alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS) 3. ligera alteración cognitiva 4. moderada alteración cognitiva 5. marcada alteración cognitiva 6. demencia o síndrome cerebral crónico

Interpretación

0: Examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).

1.0: Ninguna incapacidad pero signos mínimos solamente en un apartado de la FS.

1.5: Ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.

2.0: Incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).

2.5: Incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).

3.0: Incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.

3.5: Deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.

4.0: Deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.

4.5: Deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.

5.0: Camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 solamente, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.

5.5: Camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.

6.0: Requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.

6.5: Ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3.

7.0: Incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.

7.5: Incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4.

8.0: Básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.

8.5: Básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de 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.

3. Tablas cruzadas

Nivel de Vitamina D	Sexo		
	F	M	Total
6.3	1		1
7		1	1
7.9	1		1
12	1		1
15.5		1	1
16.4	1		1
20.5		1	1
23.17	1		1
25	1		1
30	1		1
32	1		1
38	1		1
Total general	9	3	12

Vitamina D \ EDSS	6.3	7	7.9	12	16	16	21	23	25	30	32	38	Total
0					16								15.5
1											32		32
3			7.9			16	21						44.8
4									25				25
5	6.3							23					29.47
5.5				12									12
6												38	38
7										30			30
8.5		7											7
Total	6.3	7	7.9	12	16	16	21	23	25	30	32	38	233.77