



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

TEMA:

**ASOCIACIÓN ENTRE ANSIEDAD SOCIAL Y OTRAS
COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS EN PACIENTES
CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE. HOSPITAL TEODORO
MALDONADO CARBO. NOVIEMBRE 2017 - MARZO 2018**

AUTORA:

JIMÉNEZ ZAMBRANO, JOYCE ANTONELLA

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

TUTOR:

LANDÍVAR VARAS, XAVIER FRANCISCO

Guayaquil, Ecuador

10 de septiembre del 2018



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

CERTIFICACIÓN

Certifico que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **Jiménez Zambrano, Joyce Antonella** como requerimiento para la obtención del título de **Médico**.

TUTOR

f. _____
Landívar Varas, Xavier Francisco

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____
Aguirre Martínez, Juan Luis

Guayaquil, a los diez días del mes de septiembre del año 2018



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

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Jiménez Zambrano, Joyce Antonella**
DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **ASOCIACIÓN ENTRE ANSIEDAD SOCIAL Y OTRAS COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE. HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO. NOVIEMBRE 2017 - MARZO 2018**; previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los diez días del mes de septiembre del año 2018

LA AUTORA:

f. _____

Jiménez Zambrano, Joyce Antonella



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

AUTORIZACIÓN

Yo, **Jiménez Zambrano, Joyce Antonella**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **ASOCIACIÓN ENTRE ANSIEDAD SOCIAL Y OTRAS COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE. HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO. NOVIEMBRE 2017 - MARZO 2018**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los diez días del mes de septiembre del año 2018

LA AUTORA:

f. _____

Jiménez Zambrano, Joyce Antonella

Urkund Analysis Result

Analysed Document: Tesis. Joyce Jimenez.docx (D40765276)
Submitted: 8/8/2018 2:12:00 AM
Submitted By: joycejimenez94@gmail.com
Significance: 2 %

Sources included in the report:

Tfg prueba .docx (D39592062)
docon.pdf (D40272453)
mdiazmonte_M0.370_20172_Revisi3n bibliogr3fica de la patolog3a _8654581.txt (D37998433)
<http://www.emyaccion.com/emyaccion-articulos/epilepsia-en-la-esclerosis-multiple/>
<http://www.agdem.es/files/servicios/interDieteticas.pdf>
https://ecitydoc.com/download/leer-mas-lactrims-congreso-latinoamericano-de-esclerosis_pdf
<http://esclerosismultiplebogotacolombia.blogspot.com/2011/09/que-es-una-escala-neurologica-y.html>
http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol22_2_06/mgi12206.htm
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470144/>
<http://esclerodiario.blogspot.com/2013/09/>

Instances where selected sources appear:

16



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

Dr. Diego Antonio Vásquez Cedeño
COORDINADOR DEL ÁREA

f. _____

Dr. Andrés Eduardo Zúñiga Vera
OPONENTE

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a Jehová, por ayudarme a superar todos los obstáculos que se presentaron en mi camino, por enseñarme a través de la Biblia que todo es posible con Él.

A mi papá por creer en mí, por ayudarme a perseguir mi meta de ser médico y estar a mi lado día a día, porque a pesar de todos los momentos difíciles nunca me faltó nada.

A mi hermano por cuidarme y preocuparse por mí, aunque no nos veamos todos los días.

A mi mamá por ayudarme a disfrutar la vida y recordarme que no todo es estudio.

A todo el equipo de Neurología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, en especial a la Dra. Acuña, el Dr. Vásquez, el Dr. Rodríguez, el Dr. Macías, la Dra. Cárdenas, el Dr. Paguay y la Dra. Barzola; su ayuda y guía fue indispensable para la realización de este trabajo.

Joyce Jiménez Zambrano

ÍNDICE

RESUMEN.....	x
ABSTRACT.....	xi
INTRODUCCIÓN.....	2
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
2. OBJETIVOS.....	4
2.1 OBJETIVO GENERAL	4
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4
3. JUSTIFICACIÓN	5
MARCO TEÓRICO	6
CAPÍTULO I. GENERALIDADES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE	6
1.1 DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	6
1.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	6
1.3 ETIOLOGÍA.....	6
1.4 FISIOPATOLOGÍA	9
1.5 PRESENTACIÓN.....	12
1.6 SÍNTOMAS CLÍNICOS Y SIGNOS	13
1.7 PATRÓN DE LA ENFERMEDAD.....	20
1.8 ESCALAS DE DISCAPACIDAD.....	22
1.9 DIAGNÓSTICO	28
1.10 TRATAMIENTO.....	29
CAPÍTULO II. ASPECTOS SOCIALES DE LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	35
2.1 DEPRESIÓN CLÍNICA	35
2.2 ANSIEDAD	37
MATERIALES Y MÉTODOS.....	40
1. TIPO DE ESTUDIO.....	40

2. UNIVERSO Y MUESTRA.....	40
3. CRITERIOS DE SELECCIÓN	40
4. MUESTRA.....	41
5. VARIABLES	41
6. TÉCNICA E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	44
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	44
8. ASPECTOS ÉTICOS	44
RESULTADOS	45
1. ESTADÍSTICAS DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN	45
2. COMPARACIÓN ENTRE LOS RESULTADOS DE ANSIEDAD SOCIAL Y LAS VARIABLES CUALITATIVAS SOCIODEMOGRÁFICAS.....	48
3. CORRELACIÓN ENTRE LOS SCORES DE ANSIEDAD SOCIAL Y LOS RESULTADOS DE DEPRESIÓN, ANSIEDAD EN GENERAL Y ESTRÉS	50
DISCUSIÓN.....	53
CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES.....	56
REFERENCIAS	58
ANEXOS.....	73
ANEXO I. DATOS DEL PACIENTE.....	73
ANEXO II. CONSENTIMIENTO INFORMADO	74
ANEXO III. DASS 21. TEST PARA DEPRESIÓN ANSIEDAD Y ESTRÉS	75
ANEXO IV. SPIN. TEST PARA FOBIA SOCIAL	76

RESUMEN

Antecedentes: Aunque varios estudios han encontrado que las personas con esclerosis múltiple (EM) experimentan tasas relativamente altas de ansiedad y depresión, existen informes limitados sobre la ansiedad social en las personas que viven con esta enfermedad. **Objetivo:** Estimar la prevalencia de síntomas de ansiedad social en individuos con EM y su asociación con características demográficas y clínicas en América Latina. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio observacional, prospectivo, descriptivo y transversal. Se incluyeron pacientes con EM atendidos en el Hospital Teodoro Malsonado Carbo durante visitas regulares o hospitalizados durante seis meses desde noviembre de 2017 hasta abril de 2018. Todos los pacientes incluidos completaron un Inventario de Fobia Social (SPIN) y la Escala de Depresión, Ansiedad y Estrés con 21 ítems. Evaluamos la discapacidad neurológica en la EM según las calificaciones de los neurólogos en la Escala de Estado de Discapacidad Expandida (EDSS). Se definieron síntomas de ansiedad social clínicamente significativos con un puntaje umbral de SPIN ≥ 19 . **Resultados:** Cincuenta y seis pacientes completaron las escalas de ansiedad, depresión y estrés. Solo 48 pacientes proporcionaron datos suficientes para el análisis. La prevalencia de ansiedad social clínicamente significativa fue del 29,2%; IC95% 17- 44. De esos pacientes con ansiedad social, el 78.5% tenía ansiedad general, el 71.4% tenía depresión y el 71.4% tenía síntomas de estrés. La gravedad de los síntomas de ansiedad social tuvo una asociación positiva con la ansiedad general, la depresión y el estrés, pero no con las variables sociodemográficas, la discapacidad neurológica y los subtipos de esclerosis múltiple. **Conclusiones:** Hasta un tercio de los pacientes con EM tienen ansiedad social. Esta condición no está relacionada con la discapacidad neurológica y el subtipo de esclerosis múltiple, pero está asociada con otras comorbilidades psiquiátricas. Estos factores deben considerarse simultáneamente cuando se evalúan los efectos del tratamiento en esta población.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, ansiedad social, depresión, ansiedad, estrés

ABSTRACT

Background: Although studies have found that people with multiple sclerosis (MS) experience relatively high rates of anxiety and depression, there are limited reports about social anxiety in people living with this disease. **Objective:** To estimate the prevalence of social anxiety symptoms in individuals with MS and the association with demographic and clinical characteristics in Latin America. **Materials and methods:** An observational, prospective, descriptive and transversal study was performed. We included patients with MS seen in a large safety net hospital either during a regularly scheduled visits or hospitalized during a six month from November 2017 to April 2018. All included patients completed a Social Phobia Inventory (SPIN) and the Depression, Anxiety and Stress Scale with 21 items. We evaluated neurological disability in MS by neurologist ratings on the Expanded Disability Status Scale (EDSS). We defined clinically significant social anxiety symptoms as SPIN threshold score of 19. **Results:** Fifty-six patients completed self-report scales of anxiety, depression and stress symptoms. Only 48 patients provided sufficient data for analysis. The prevalence of clinically significant social anxiety was 29.2%; 95% CI 17-44. Of those patients with social anxiety, 78.5% had general anxiety, 71.4% had depression and 71.4% had stress symptoms. Severity of social anxiety symptoms had a positive correlation with general anxiety, depression and stress, but not related to socio-demographic variables, neurological disability and subtypes of multiple sclerosis. **Conclusions:** Up to a third of patients with MS have social anxiety. This condition is unrelated to neurological disability and subtype of multiple sclerosis, but usually associated with other psychiatric comorbidities. These factors should be considered simultaneously when evaluating effects of treatment this population.

Keywords: Multiple Sclerosis, social anxiety, depression, anxiety, stress

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM), una enfermedad neurológica inflamatoria autoinmune crónica del sistema nervioso central (SNC), es la causa de déficit neurológico más común en jóvenes y adultos de mediana edad. La mielina, que es una sustancia que rodea y protege las fibras nerviosas, está dañada y conduce a la formación de tejido cicatricial o esclerosis. Aunque la Esclerosis Múltiple se describió por primera vez a fines del siglo XIX, la causa de la enfermedad sigue siendo un misterio y no se conoce una cura. (1)

La distribución de la enfermedad varía según la ubicación geográfica. Por ejemplo, cuanto más al norte o al sur del ecuador mayor es la prevalencia de EM; los países que se encuentran en el ecuador tienen una prevalencia extremadamente baja en comparación con Escocia, Noruega y Canadá. La prevalencia de la EM ha aumentado progresivamente con el tiempo, con 30 / 100.000 diagnosticados en 2008 a 33 / 100.000 diagnosticados en 2013 a nivel mundial. La EM es más común en el género femenino y se diagnostica comúnmente entre los 20 y los 40 años, aunque puede afectar a personas más jóvenes y mayores. (2,3)

Los síntomas iniciales comunes son debilidad focal, entumecimiento, hormigueo o inestabilidad en una extremidad, pérdida repentina o visión borrosa en un ojo (neuritis óptica), diplopía, desequilibrio, alteración de la función de la vejiga (urgencia urinaria o vacilación). Los síntomas a menudo son transitorios y desaparecen después de algunos días o semanas, aunque se puede encontrar un déficit residual en el examen neurológico. Otros pacientes presentan paraparesia espástica progresiva aguda o progresiva y déficit sensorial; esto debería generar preocupación sobre la posibilidad de una lesión estructural subyacente a menos que exista evidencia sobre el examen neurológico de una enfermedad más extendida. (4)

Además de los síntomas neurológicos motores y sensoriales, como alteración en la visión, debilidad, disfunción de la vejiga y del intestino, y déficits sensoriales, los síntomas neuropsiquiátricos son comunes. Estos síntomas incluyen anomalías en la cognición, el estado de ánimo, el afecto y el comportamiento. (5) El origen de la ansiedad y la depresión en pacientes con EM aún no está claro, pero se consideran las causas psicosociales, es decir, una respuesta a la carga de tener una enfermedad invalidante. (6) La fisiopatología de la depresión, ansiedad y otras comorbilidades, en pacientes con esclerosis múltiple aún no se ha establecido, pero el origen es probablemente multifactorial, ya que involucra factores tanto psicosociales como biológicos. (7)

En los pacientes, la enfermedad interfiere sustancialmente con las actividades diarias y la vida familiar, social y laboral, perturba el bienestar emocional y reduce la calidad de vida. Por esta razón nos hemos visto en la necesidad de realizar este trabajo, no sólo para corroborar la evidencia, sino para ayudar a nuestros pacientes a mejorar su calidad de vida.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurodegenerativa que está asociada a una variedad de comorbilidades psiquiátricas, entre ellas la ansiedad social, que afectan a la calidad de vida del individuo debido a la naturaleza discapacitante y progresiva de la enfermedad. En el mundo hay evidencia muy limitada acerca de la prevalencia de la ansiedad social y su asociación con otras patologías psiquiátricas como depresión, ansiedad en general y estrés, en pacientes con esclerosis múltiple, radicando allí la importancia del presente estudio.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Asociar la presencia de ansiedad social con otras comorbilidades psiquiátricas como la depresión, ansiedad y estrés en sujetos diagnosticados con esclerosis múltiple.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- A. Caracterizar a los pacientes con esclerosis múltiple según sus datos sociodemográficos..
- B. Estimar la prevalencia de ansiedad social, depresión, ansiedad en general y estrés en pacientes con esclerosis múltiple.
- C. Correlacionar los resultados de la puntuación SPIN con los de la puntuación DASS 21 y el EDSS en pacientes con esclerosis múltiple.

3. JUSTIFICACIÓN

A la fecha, no existen estudios recientes que muestren la realidad en el mundo sobre la prevalencia de ansiedad social y su asociación con otras comorbilidades psiquiátricas como depresión, ansiedad en general y estrés.

La necesidad de realizar este estudio se debe al número de personas afectadas con esclerosis múltiple a nivel mundial, la discapacidad asociada y los trastornos mentales coexistentes, y el hecho de que haya tratamientos eficaces disponibles destaca la importancia de abordar estos trastornos en la atención primaria.

La meta de la presente investigación es velar porque la salud mental en personas con esclerosis múltiple se integre en los sistemas de atención de salud de todo el mundo.

MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO I. GENERALIDADES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1.1 DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa de carácter autoinmune inflamatoria que afecta a la mielina que se encuentra rodeando los axones de las células del sistema nervioso central. Se define clínicamente por la afectación de diferentes partes del sistema nervioso central en diferentes momentos de la vida del paciente, siempre que se hayan excluido otros trastornos que causan disfunción central multifocal. (4)

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La EM es una enfermedad que afecta a más mujeres que hombres a una proporción de aproximadamente 2:1, y entre 250,000 y 350,000 personas en total son diagnosticadas con EM en los Estados Unidos, con aproximadamente 10,000 casos nuevos diagnosticados cada año. Los síntomas iniciales generalmente comienzan antes de los 55 años, con una incidencia máxima cerca de las edades de 20 y 40 años; las mujeres se ven afectadas casi el doble que los hombres. (1,4)

Ecuador constituye un área de bajo riesgo para EM. La prevalencia en este país es mayor en mujeres, especialmente en la tercera y la cuarta década, lo que coincide con la mayoría de las comunicaciones en la literatura latinoamericana. (8)

1.3 ETIOLOGÍA

La causa de la EM es desconocida, pero es probable que múltiples factores actúen en conjunto para desencadenar o perpetuar la enfermedad. Se ha formulado la hipótesis de que la EM se produce cuando un agente o evento ambiental (por ejemplo, una infección viral o bacteriana, exposición a sustancias

químicas, falta de exposición al sol) actúa de la mano con una predisposición genética a la disfunción inmune. (3)

1.3.1 FACTORES GENÉTICOS Y MOLECULARES

La tasa de concordancia para la EM entre gemelos monocigóticos es de solo 20-35%, lo que sugiere que los factores genéticos tienen solo un efecto modesto. La presencia de factores predisponentes no mendelianos (es decir, modificación epigenética en 1 gemelo), junto con los efectos ambientales, juega un papel importante. Para los familiares de primer grado (niños o hermanos) de las personas afectadas con EM, el riesgo de desarrollar el trastorno es siete veces mayor que en la población general. (9)

La investigación sobre polimorfismos de un solo nucleótido que confieren riesgo de una presentación más grave de la enfermedad o de desarrollar formas particulares de EM será de gran interés para los médicos que tratan esta compleja patología en las primeras etapas. Hasta la fecha, sin embargo, HLA-DRB1 es el único locus cromosómico que se ha asociado sistemáticamente con la susceptibilidad a la EM. (10)

También se han investigado genes que, en lugar de conferir susceptibilidad a la EM, confieren una protección relativa, y se ha sugerido un gen dentro de la región del complejo mayor de histocompatibilidad. Por ejemplo, se sospecha que el alelo HLA-C*05 confiere protección contra la EM. (11)

1.3.2 FACTORES AMBIENTALES

1.3.2.1 INFECCIONES VIRALES

Se han propuesto varios virus como desencadenantes de la EM, que incluyen: sarampión, virus del herpes (HSV-6), rubéola y virus de Epstein-Barr. Aunque se han propuesto estos virus, los estudios no han demostrado ninguno de ellos como

un detonante definitivo para EM. De todos estos, la mayor evidencia existe con el virus de Epstein-Barr y en los estudios actuales es el principal candidato para la causalidad; sin embargo, el papel del virus Epstein-Barr en la patogénesis de la EM sigue siendo desconocido en la actualidad. La teoría predominante a partir de ahora es que este virus es capaz de causar una infección latente con células B y células T. (12)

1.3.2.2 FACTORES GEOGRÁFICOS

La incidencia y prevalencia de la EM varía geográficamente. (13) Las áreas de alta frecuencia del mundo (prevalencia de 60 por 100.000 o más) incluyen toda Europa (incluida la Rusia Asiática), el sur de Canadá, el norte de los Estados Unidos, Nueva Zelanda y el sureste de Australia. En muchas de estas áreas, la prevalencia es más de 100 por 100,000; la tasa más alta reportada (300 por 100,000) se encuentra en las Islas del archipiélago de las Orcadas. En los Estados Unidos, la prevalencia estimada es de 100 a 150 por 100,000; para un total de 300,000 a 400,000 personas con EM. (14)

La variación geográfica en la prevalencia de la EM se pensó anteriormente que se explica en parte por las diferencias raciales; las poblaciones blancas, especialmente las del norte de Europa, parecían ser las más susceptibles, mientras que las personas de origen asiático, africano o indio-americano parecían tener el riesgo más bajo, con otros grupos intermedios. Sin embargo, estudios posteriores en los Estados Unidos demostraron una mayor incidencia de EM en adultos negros (15) y niños (16), lo que nos sugiere que la susceptibilidad racial haya cambiado.

1.3.2.3 LUZ SOLAR Y VITAMINA D

Una explicación propuesta para la posible asociación de la EM con la latitud es que la exposición a la luz solar puede ser protectora, ya sea por un efecto de la radiación ultravioleta o de la vitamina D. (17) Varios estudios han encontrado una relación inversa entre la exposición al sol, la exposición a la radiación ultravioleta

o los niveles séricos de vitamina D, y el riesgo o la prevalencia de la EM (18-22); mientras que otros han demostrado que estos factores están inversamente relacionados con la actividad de la enfermedad de la EM. (23-25)

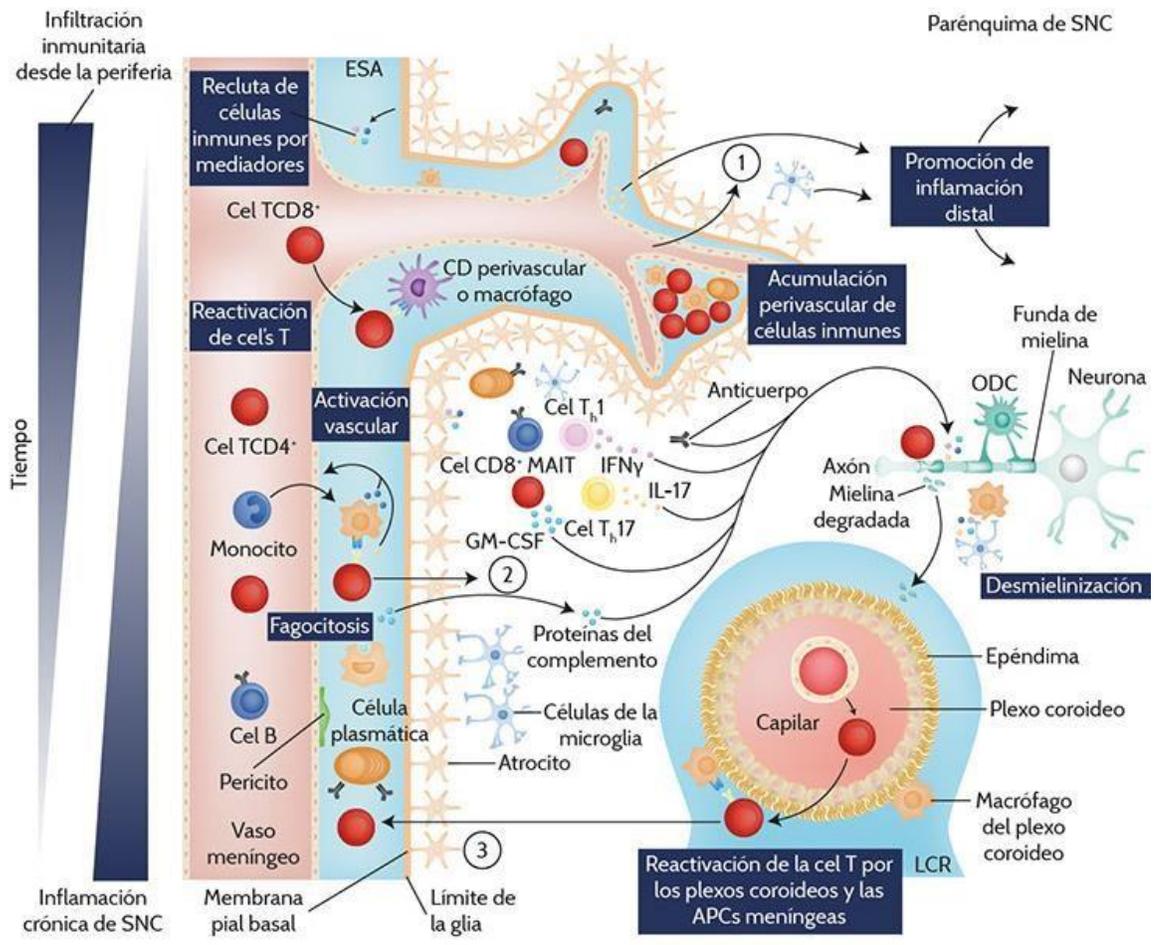
1.3.2.4 OTROS

Desencadenantes ambientales no relacionados con la geografía pueden estar involucrados en el desarrollo de la EM. Varios estudios han sugerido una asociación entre el tabaquismo y la EM. Como ejemplos, un estudio transversal de 22.312 personas en Noruega encontró un mayor riesgo de EM en los fumadores que en los no fumadores (riesgo relativo 1.81, IC 95% 1.13-2.92), (26) y un estudio de casos y controles en el Reino Unido encontró resultados similares. (27) Fumar también puede ser un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad. (28-30) En contraste, un estudio poblacional de casos y controles de Suecia informó que el uso de tabaco oral (tabaco sin humo) no se asoció con el riesgo de MS entre los pacientes que no fumaron cigarrillos, mientras que un mayor uso de tabaco oral pareció ser protector contra la EM entre los que sí fumaban cigarrillos. (31) Este hallazgo sugiere que la nicotina no es responsable del aumento del riesgo de EM entre los fumadores de tabaco, pero se necesitan más datos.

1.4 FISIOPATOLOGÍA

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria y desmielinizante del SNC. En las muestras patológicas, las lesiones desmielinizantes de la EM, denominadas placas, aparecen como áreas induradas, de ahí el término esclerosis. El examen de las lesiones desmielinizantes en la médula espinal y el cerebro de pacientes con EM muestra pérdida de mielina, destrucción de oligodendrocitos y astrogliosis reactiva, a menudo con una relativa reserva del cilindro del axón. (32)

La ubicación de las lesiones en el SNC generalmente dicta el tipo de déficit clínico que resulta. A medida que la inflamación neuronal se resuelve en la EM, se produce algo de remielinización, pero cierta recuperación de la función que tiene lugar en un paciente podría deberse a la plasticidad del sistema nervioso. La EM también se caracteriza por la infiltración perivenular de linfocitos y macrófagos, como se demuestra en la imagen a continuación. La infiltración de células inflamatorias se produce en el parénquima del cerebro, el tronco del encéfalo, los nervios ópticos y la médula espinal. (33)



APC, célula presentadora de antígeno; CD8+ MAIT, célula T invariante asociada a mucosas CD8+; FDC, célula dendrítica folicular; IFNγ, interferon gamma (γ); IL-17, interleucina-17; Célula T_H1, célula T helper 1; Célula T_H17, célula T helper 17; CD perivascular, célula dendrítica perivascular; LCR, líquido cefalorraquídeo; GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos/macrófagos; ODC, oligodendrocitos; EM, esclerosis múltiple; Cel, célula.

Figura 1. Fisiopatología de la EM donde se observa la desregulación inmunológica. Imagen obtenida: Dendrou CA, Fugger L y Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. Nat Rev Immunol. 2015; 15(9);545.

Durante las primeras etapas del curso remitente recidivante, la patología está marcada por desmielinización importante y un grado variable de pérdida axonal y gliosis reactiva. Los pacientes en general presentan placas focales inflamatorias que contienen axones desmielinizados, número reducido de oligodendrocitos, proliferación de astrocitos con gliosis posterior e infiltrados perivenulares y parenquimatosos de linfocitos y macrófagos. (34)

En el curso progresivo, la EM está marcada por la atrofia difusa de la sustancia gris y blanca y se caracteriza por la inflamación de bajo grado y activación microglial en los bordes de la placa combinada con lesión difusa de la sustancia blanca de apariencia normal fuera de la placa. (35) La inflamación, la activación microglial, la lesión axonal y miélica que ocurre durante este curso son seguidas por desmielinización secundaria. (36)

En general, los patrones de tejido lesionado en pacientes que presentan curso progresivo primario o secundario de EM son homogéneos. Mostraron pérdida de oligodendrocitos, destrucción preferencial de axones de pequeño calibre, gliosis astrocítica y desmielinización que consiste en los criterios esenciales. (37) La desmielinización y la posterior neurodegeneración asociada con diferentes formas de EM involucraron varios componentes de la inmunidad adquirida e innata. (38)

Las envolturas de mielina son particularmente vulnerables a productos no específicos, como citoquinas citotóxicas, excitotoxinas, oxígeno reactivo o especies de óxido nítrico, que son liberadas por los macrófagos activados y la microglía. (39) Sin embargo, los patrones de desmielinización más comúnmente observados son los cambios asociados con anticuerpos y complemento, así como la lesión tisular similar a la hipoxia, en la que el inicio de la desmielinización se atribuye a la degeneración de los procesos de oligodendrocitos distales y la apoptosis de los oligodendrocitos, mientras que la pérdida de la polaridad de los

astrocitos conduce a la alteración de la estructura estructural de la glía perivascular. (40)

Clásicamente, la EM se considera un trastorno autoinmune mediado por células T con predominio de células CD8 + en comparación con otros subconjuntos de células T, células B o células plasmáticas. Se cree que esta enfermedad comienza en lesiones inflamatorias inducidas que consisten principalmente en células T CD8 + y células T CD4 + y activan microglía / macrófagos. (41)

Se ha observado evidencia de la supresión de la función que restringe las respuestas de las células T CD4 + y el papel perjudicial para los tejidos de las células T CD8 + informadas para co-localizar con la patología axonal. (42) De hecho, la interacción específica de las células T CD8 + con las células diana requiere una expresión de MHC-I estrictamente regulada en las neuronas y las moléculas de MHC-I solo en respuesta a señales de peligro fuertes tales como las citoquinas proinflamatorias IFN- γ o TNF- α . (43)

1.5 PRESENTACIÓN

Generalmente se presenta en un adulto joven con un síndrome clínicamente aislado que sugiere EM, como neuritis óptica, síntomas / signos de entumecimiento, parestesia o debilidad, un síndrome del tallo cerebral (p. ej., oftalmoplejía internuclear) o un síndrome de la médula espinal (p. ej., mielitis transversa). Las presentaciones debido a síndromes corticales como la afasia o las alteraciones del campo visual son posibles, aunque mucho menos comunes. Los síntomas y signos que se presentan pueden ser monofocales (consistentes con una sola lesión) o multifocales (consistentes con más de una lesión). Aproximadamente del 5 al 10 por ciento de los pacientes adultos tienen la forma progresiva primaria de EM, que se presenta con una acumulación gradual de discapacidad desde el inicio, sin recaídas agudas superpuestas. La

presentación clínica más común de la EM progresiva primaria es un síndrome de la médula espinal con paraparesia espástica y sin un nivel sensorial claro. (44)

Una recaída (también llamada ataque o exacerbación, o un síndrome clínicamente aislado cuando se trata del primer episodio) se define como el inicio agudo o subagudo de un episodio clínico monofásico con síntomas informados por el paciente y hallazgos objetivos típicos de la EM, que reflejan un foco o evento desmielinizante inflamatorio multifocal en el sistema nervioso central, con una duración de al menos 24 horas, en ausencia de fiebre o infección. (45)

1.6 SÍNTOMAS CLÍNICOS Y SIGNOS

No hay hallazgos clínicos que sean exclusivos de la EM, pero algunos son altamente característicos de la enfermedad (**Tablas 1 & 2**).

Tabla 1. Características sugestivas de esclerosis múltiple
Recaídas y remisiones
Inicio entre las edades de 15 y 50 años
Neuritis óptica
Signo de Lhermitte
Oftalmoplejía internuclear
Fatiga
Sensibilidad al calor (fenómeno Uhthoff)

Obtenido de Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. Health Technol Assess 2002

Tabla 2. Características atípicas para la esclerosis múltiple
Progresión constante
Inicio antes de los 10 años o después de los 50 años
Déficits corticales como afasia, apraxia, alexia o negligencia
Rigidez o distonía sostenida
Convulsiones
Demencia temprana
Déficit en desarrollo en minutos

Obtenido de Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. Health Technol Assess 2002

1.6.1 DISFUNCIÓN INTESTINAL Y DE LA VEJIGA

Aproximadamente el 50 por ciento de los pacientes con EM informan disfunción intestinal y hasta el 75 por ciento informan disfunción de la vejiga. La extensión del esfínter y la disfunción sexual a menudo es paralela al grado de deterioro motor en las extremidades inferiores. La incontinencia urinaria se vuelve más común a medida que la enfermedad progresa. (46)

La disfunción intestinal neurogénica en pacientes con EM se puede dividir en trastornos de almacenamiento y eliminación. Estos problemas pueden ser el resultado de un deterioro de la neurona motora superior e inferior. El estreñimiento, la evacuación deficiente y la incontinencia son los trastornos intestinales más comunes asociados con la EM, en ese orden. Un estudio de 221 pacientes con EM encontró que el 54 por ciento tenía estreñimiento mientras que el 29 por ciento experimentaba incontinencia fecal. (47)

1.6.2 DETERIORO COGNITIVO

La demencia severa es una característica poco frecuente de la EM y se presenta en menos del 5 por ciento de los pacientes. Por lo general, solo se encuentra en personas gravemente afectadas. Sin embargo, cuando se evalúan con pruebas

neuropsicológicas, hasta el 70 por ciento de los pacientes tienen algún deterioro cognitivo. La prevalencia de síndromes corticales como afasia, apraxia y agnosia es baja. (48, 49)

El deterioro cognitivo puede ser común incluso al inicio de la EM. (50, 51) Las anomalías más frecuentes son la atención, el funcionamiento ejecutivo, la conceptualización abstracta, la memoria a corto plazo, el recuerdo de palabras y la velocidad de procesamiento de la información. Diferentes cursos de enfermedad pueden tener diferentes perfiles cognitivos. Como ejemplo, hay evidencia de que los pacientes con EM remitente-recidivante generalmente tienen un mejor rendimiento cognitivo que los pacientes con tipos progresivos de EM. Es de notar que las alteraciones sutiles en el funcionamiento cognitivo pueden permanecer sin identificar durante la práctica habitual de la consulta, a pesar de la aplicación de herramientas de evaluación rápida tales como el Mini-Mental State Examination (MMSE) y las herramientas de Evaluación Cognitiva de Montreal (MOCA). (52, 53)

La depresión con frecuencia tiene un impacto negativo en la cognición, particularmente en la memoria, la atención y la concentración. Se ha demostrado que la depresión, la falta de apoyo social y la presencia de deterioro cognitivo se correlacionan entre sí, independientemente del nivel de discapacidad física. La depresión también se correlaciona con el uso de estilos de afrontamiento menos efectivos. (54)

1.6.3 DEPRESIÓN

Los estudios transversales han mostrado algún grado de alteración afectiva en hasta dos tercios de los pacientes con EM. (55)

La depresión puede ser más común en pacientes con EM que en otros con afecciones médicas crónicas. Además, el riesgo de suicidio en pacientes con EM puede aumentar en comparación con la población general, como se muestra en

la mayoría de los estudios, pero no en todos. La expectativa de vida media en pacientes con EM se reduce en aproximadamente 5 a 10 años en comparación con la de la población general; el suicidio probablemente tenga solo un pequeño efecto en esta disminución. (56, 57)

Algunas de las numerosas comorbilidades médicas y psiquiátricas que contribuyen a la depresión en la EM son el dolor, la ansiedad, la fatiga, el abuso de sustancias y el deterioro cognitivo; por el contrario, la depresión parece tener un gran impacto nocivo sobre la función cognitiva en pacientes con EM. (55)

Los primeros ensayos sugirieron que el tratamiento con un interferón beta puede contribuir al desarrollo o desenmascaramiento de la depresión, pero estudios posteriores no han encontrado tal asociación. (58)

1.6.4 EPILEPSIA

La epilepsia es más común en pacientes con EM que en la población general, y ocurre entre el 2 y el 3 por ciento de los pacientes. Aproximadamente dos tercios de las convulsiones en pacientes con EM son convulsiones generalizadas primarias o secundarias, mientras que el tercio restante son parciales. Las crisis parciales simples son casi dos veces más comunes que las crisis parciales complejas en pacientes con EM. Esto difiere de la población general, donde las convulsiones parciales complejas son más frecuentes que las parciales simples. Las convulsiones asociadas a la EM generalmente son benignas y transitorias y responden bien a la terapia con medicamentos antiepilépticos o no requieren terapia. (59)

1.6.5 ANORMALIDADES DEL MOVIMIENTO OCULAR

Una variedad de alteraciones visuales eferentes puede ocurrir como manifestaciones de EM, incluido lo siguiente:

- ✓ Anormalidades de la mirada voluntaria (muy común)

- Oftalmoplejía internuclear
- Dismetría ocular
- Parálisis horizontal de la mirada
- ✓ Nistagmo (muy común): horizontal, vertical, pendular, alternancia periódica
- ✓ Anormalidades de los movimientos oculares de fase lenta (común)
- ✓ Trastornos paroxísticos de los movimientos oculares (menos comunes)
- ✓ Parálisis del nervio motor ocular aisladas (poco común)

Estas anomalías del movimiento ocular pueden dar como resultado grados variables de diplopía u oscilopsia. (60)

1.6.6 FATIGA

La fatiga es un hallazgo característico en la EM, generalmente descrito como agotamiento físico que no está relacionado con la cantidad de actividad realizada. El impacto de la fatiga es sugerido por los hallazgos de una encuesta de 223 pacientes con EM; la fatiga fue el síntoma más común actualmente experimentado (86 por ciento), y fue calificado como el peor síntoma que causa dificultad o angustia en un 65 por ciento, más que cualquier otro síntoma. (61)

1.6.7 SENSIBILIDAD AL CALOR

La sensibilidad al calor (fenómeno Uhthoff) es una ocurrencia bien conocida en la EM; pequeños aumentos en la temperatura corporal pueden empeorar temporalmente los signos y síntomas actuales o preexistentes. Los aumentos transitorios en la frecuencia o severidad de los signos y síntomas clínicos como resultado de la temperatura corporal elevada son experimentados por 60 a 80 por ciento de las personas con EM. El empeoramiento temporal de los signos y síntomas neurológicos de la EM en respuesta a la exposición al calor puede disminuir la función física y cognitiva de los pacientes afectados con EM e impedir las actividades de la vida diaria y otras capacidades funcionales. (62)

1.6.8 SÍNTOMAS MOTORES

En pacientes con EM, la paraparesia o la paraplejia son más comunes que la debilidad aislada de las extremidades superiores debido a la frecuente aparición de lesiones en los tractos motores descendentes de la médula espinal. Puede ocurrir una espasticidad grave, de tal manera que los espasmos de los extensores de las piernas y, a veces, el tronco pueden ser provocados por intentos activos o pasivos de levantarse de una cama o silla de ruedas. (63)

Los hallazgos físicos incluyen espasticidad, generalmente más marcada en las piernas que en los brazos. Los reflejos tendinosos profundos son exagerados, se puede provocar un clonus sostenido y se observan respuestas plantares extensoras. Todas estas manifestaciones son comúnmente asimétricas. (64)

Los síntomas relacionados con el tronco encefálico como disfagia, disartria y disfunción respiratoria (especialmente tos pobre e incapacidad para eliminar secreciones) pueden ocurrir en la enfermedad avanzada de EM.

1.6.9 INESTABILIDAD

La inestabilidad de la marcha, la dificultad para realizar acciones coordinadas con los brazos y las manos, y el habla arrastrada a menudo se producen como resultado del deterioro de las vías cerebelosas. Los signos cerebelosos generalmente se mezclan con signos piramidales (corticoespinales) del tracto.

El examen físico generalmente revela disimetría, descomposición de movimientos complejos e hipotonía, que se observa con mayor frecuencia en las extremidades superiores. Se puede notar un temblor de intención en las extremidades y en la cabeza; el temblor afecta al 45 por ciento de los pacientes con EM, con temblor severo en el 6 por ciento. El caminar se ve afectado por la ataxia troncal. Los hallazgos oculares de nistagmo, disimetría ocular y falta de supresión de la fijación (sacudidas en ondas cuadradas) sugieren una disfunción de la conexión cerebelosa o vestibular cerebelosa. (65)

1.6.10 SIGNO DE LHERMITTE

El signo de Lhermitte es un síntoma sensorial transitorio descrito como una descarga eléctrica se irradia hacia la columna vertebral o en las extremidades más a menudo después de la flexión del cuello. Puede ser poco frecuente u ocurrir con el menor movimiento de la cabeza o el cuello. Aunque se encuentra con mayor frecuencia en la EM, este síntoma también se puede ver con otras lesiones del cordón cervical, incluidos los tumores, la hernia de disco cervical, la mielopatía postradiación y posterior a un trauma. (66)

1.6.11 SÍNTOMAS SENSORIALES

Los síntomas sensoriales son la característica inicial más común de la EM y están presentes en casi todos los pacientes en algún momento durante el curso de la enfermedad. Las características sensoriales pueden reflejar lesiones espinotalámicas, de la columna posterior o de la zona de entrada de la raíz dorsal. Los síntomas se describen comúnmente como entumecimiento, hormigueo, alfileres y agujas, opresión, frialdad o hinchazón de las extremidades o el tronco. Los dolores radicales también pueden estar presentes, particularmente en las regiones bajas torácica y abdominal. Una intensa sensación de picazón, especialmente en los dermatomas cervicales y generalmente unilateral, es sugestiva de EM. (35)

1.6.12 VÉRTIGO

El vértigo es un síntoma informado en 30 a 50 por ciento de los pacientes con EM. Un estudio retrospectivo encontró que la causa más común de vértigo en pacientes con EM fue el vértigo paroxístico posicional benigno. Sin embargo, vértigo es a menudo directamente relacionada con el desarrollo de placas de desmielinización en las vías vestibulares tales como el tegmento medular y de la zona de entrada de la raíz del 8^o nervio craneal en la unión bulboprotuberancial, o para otras lesiones del tronco cerebral desmielinizantes. (67)

1.6.13 ALTERACIÓN VISUAL

La neuritis óptica es el tipo más común de afectación de las vías visuales con EM. La neuritis óptica por lo general se presenta como un dolor ocular unilateral agudo o subagudo que se acentúa por los movimientos oculares. Esto es seguido por un grado variable de pérdida visual (escotoma) que afecta principalmente a la visión central. La neuritis óptica simultánea bilateral es rara en la EM; su aparición en forma aislada puede sugerir otro diagnóstico como la atrofia óptica hereditaria de Leber, la neuropatía óptica tóxica o la enfermedad de Devic. Cuando se produce neuritis óptica bilateral en pacientes con EM, la alteración comienza de forma asimétrica y suele ser más grave en un ojo. (68)

1.7 PATRÓN DE LA ENFERMEDAD

1.7.1 SÍNDROME RADIOLÓGICO AISLADO

El término síndrome radiológicamente aislado (SRA) se acuñó para definir un subgrupo de pacientes con lesiones desmielinizantes altamente sugestivas de esclerosis múltiple (EM). Los criterios de Okuda para diagnosticar SRA ayudan a estratificar el riesgo de conversión a EM, pero SRI aún no se considera un fenotipo de EM distinto. (69, 70)

1.7.1.1 DEFINICIÓN DE SRA SEGÚN OKUDA Y SUS COLEGAS

A. La presencia de anomalías de materia blanca del SNC identificadas incidentalmente que cumplen los siguientes criterios de MRI:

1. Lesiones ovoideas, homogéneas bien delimitadas con o sin afección del cuerpo calloso.
2. Lesiones hiperintensas en T2, mayores de 3mm que cumplen 3 de 4 criterios de Barkhof / Tintoré para diseminación en el espacio
3. Anormalidades en sustancia blanca del SNC no consistentes con patrón vascular Sin relatos históricos de síntomas clínicos remitentes consistentes con disfunción neurológica

- B. Sin historia de síntomas ni signos neurológicos compatibles con disfunción neurológica.
- C. Las anomalías radiológicas no son responsables aparentemente de alteraciones a nivel social, ocupacional u otras áreas en general.
- D. Las anomalías en la RM no son debidas al efecto fisiológico directo de sustancias (abuso de sustancias recreacionales, tóxicos o fármacos) o a condiciones médicas.
- E. Exclusión de sujetos con RM indicativas de leucoaraiosis o patología extensa de la sustancia blanca del SNC con compromiso del cuerpo caloso.
- F. Ausencia de una mejor explicación sobre los hallazgos.

1.7.2 SÍNDROME CLÍNICAMENTE AISLADO

Un síndrome clínicamente aislado (SCA) es el primer ataque de una enfermedad compatible con EM (por ejemplo, neuritis óptica, síndromes del tallo cerebral, o mielitis transversa) que exhibe características de desmielinización inflamatoria pero aún tiene que cumplir los criterios de diagnóstico de EM. El requisito básico para el diagnóstico de EM es la demostración objetiva de la diseminación de las lesiones del sistema nervioso central en el espacio y el tiempo, en base a hallazgos clínicos solos o una combinación de hallazgos clínicos y de resonancia magnética. En SCA no hay evidencia de episodios previos de desmielinización a partir del historial médico del paciente. (71)

1.7.3 REMITENTE RECURRENTE O REMITENTE RECIDIVANTE

La esclerosis múltiple remitente-recidivante (EMRR) se caracteriza por recaídas claramente definidas con recuperación total, o con secuelas y déficit residual en la recuperación. Hay una progresión mínima de la enfermedad durante los períodos entre las recaídas de la enfermedad, aunque las recaídas en sí mismas pueden dejar una discapacidad residual grave. Este tipo de EM representa aproximadamente del 85 al 90 por ciento de los casos al inicio. El ataque inicial es un síndrome clínicamente aislado como se discutió anteriormente, aunque los pacientes pueden cumplir con la definición formal de EM con un solo episodio

clínico si su MRI revela la presencia simultánea de lesiones potenciadoras y no intensivas. La mayoría de los pacientes con EMRR eventualmente ingresarán a una fase progresiva secundaria. (72)

1.7.4 SECUNDARIAMENTE PROGRESIVA

La EM secundariamente progresiva (EMSP) se caracteriza por un curso inicial de la enfermedad caracterizado por remitir y recurrir seguido de empeoramiento gradual con o sin recaídas ocasionales, remisiones menores, y mesetas. Sin embargo, no existen criterios establecidos para determinar cuándo la EMRR se convierte a EMSP; el diagnóstico de EMSP se realiza retrospectivamente. La transición de EMRR a EMSP generalmente ocurre de 10 a 20 años después del inicio de la enfermedad. En un informe, la mediana del tiempo desde los primeros síntomas de la EM (un síndrome clínicamente aislado) hasta el desarrollo de EMSP fue de 19 años, mientras que la mediana del tiempo desde el diagnóstico de EM hasta EMSP fue de 12 años. (71)

1.7.5 PRIMARIAMENTE PROGRESIVA

La EM primariamente progresiva (EMPP) se caracteriza por la acumulación progresiva de la discapacidad desde el inicio de la enfermedad, con mesetas de pequeñas mejoras temporales, o las recaídas agudas que siguen siendo consistentes con la definición. Un diagnóstico de EMPP se hace exclusivamente en la historia del paciente, y no hay hallazgos de imágenes o exámenes que distingan una EMRR de una EMPP. La presentación clínica más común es un síndrome de la médula espinal con paraparesia espástica y sin un claro nivel sensorial. (73, 74)

1.8 ESCALAS DE DISCAPACIDAD

La escala Kurtzke de discapacidad o DSS, y la versión ampliada conocida como la escala de estado de discapacidad ampliada (**tabla 3 & 4**) o EDSS, se utilizan

comúnmente para medir los índices de discapacidad clínica en EM. Estos índices usan números que van desde 0 para examen normal y función hasta 10 para muerte por EM. Las escalas son no lineales, con gran énfasis en las capacidades de ambulación con puntajes superiores a 4.

Tabla 3. Sistemas funcionales (FS)
Funciones piramidales
0. Normal
1. Signos anormales sin discapacidad
2. Discapacidad mínima
3. Paraparesia o hemiparesia leve o moderada; monoparesia severa
4. Paraparesia o hemiparesia marcada; quadriparesis moderada; o monoplejía
5. Paraplejía, hemiplejía o cuadriparesia marcada
6. Cuadriplejía
V. Desconocido
Funciones cerebelosas
0. Normal
1. Signos anormales sin discapacidad
2. Ataxia leve
3. Ataxia troncal o de extremidades moderada
4. Ataxia severa, todas las extremidades
5. Incapaz de realizar movimientos coordinados debido a la ataxia
V. Desconocido
X. Se usa en todas partes después de cada número cuando la debilidad (grado 3 o más en piramidal) interfiere con la prueba
Funciones del tallo cerebral
0. Normal
1. Signos solamente
2. Nistagmo moderado u otra discapacidad leve
3. Nistagmo severo, marcada debilidad extraocular o discapacidad moderada de otros nervios craneales
4. Disartria marcada u otra discapacidad marcada
5. Incapacidad para tragar o hablar
V. Desconocido
Funciones sensoriales
0. Normal
1. La vibración o la escritura de una figura disminuyen solamente, en una o dos extremidades

2. Disminución leve en tacto o dolor o sensación de posición, y / o disminución moderada de la vibración en una o dos extremidades; o vibratorio (escritura de figura) disminuye solo en tres o cuatro miembros
3. Disminución moderada en tacto o dolor o sentido de posición, y / o pérdida de vibración esencialmente en una o dos extremidades; o leve disminución en el tacto o dolor y / o disminución moderada en todas las pruebas propioceptivas en tres o cuatro extremidades
4. Disminución marcada del tacto o dolor o pérdida de la propiocepción, solos o combinados, en una o dos extremidades; o disminución moderada en el tacto o el dolor y / o disminución propioceptiva severa en más de dos extremidades
5. Pérdida (esencialmente) de sensación en una o dos extremidades; o disminución moderada del tacto o dolor y/o pérdida de propiocepción en la mayor parte del cuerpo debajo de la cabeza
6. Sensación esencialmente perdida debajo de la cabeza
V. Desconocido
Funciones de intestino y vejiga
0. Normal
1. Urgencia urinaria o retención leves
2. Moderada urgencia, retención de intestino o vejiga, o incontinencia urinaria rara
3. Incontinencia urinaria frecuente
4. En necesidad de sonda vesical casi constante
5. Pérdida de la función de la vejiga
6. Pérdida de la función intestinal y de la vejiga
V. Desconocido
Funciones visuales (u ópticas)
0. Normal.
1. Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
2. El ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.
3. Ojo con escotoma grande, o disminución moderada en los campos, pero con una agudeza visual máxima (corregida) de 20/60 a 20/99
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 + máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
V. Desconocido
X. Añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

Funciones cerebrales (o mentales)
0. Normal
1. Alteración del estado de ánimo solamente (no afecta la puntuación del DSS)
2. Disminución leve en la actividad mental
3. Disminución moderada en la mentación
4. Disminución marcada en la mentación (síndrome cerebral crónico moderado)
5. Demencia o síndrome del cerebro crónico: grave o incompetente
V. Desconocido
Otras funciones
0. Ninguno
1. Cualquier otro hallazgo neurológico atribuido a MS (especificar)
V. Desconocido

Obtenido de Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33:1444

Tabla 4. Deambulación
0= Examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
1.0 = Ninguna incapacidad, pero signos mínimos sólo en un apartado de la FS.
1.5 = Ninguna incapacidad, pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
2.0 = Discapacidad mínima en un FS (un FS grado 2, otros 0 o 1)
2.5 = Discapacidad mínima en dos FS (dos FS grado 2, otros 0 o 1)
3.0 = Moderada discapacidad en un FS (un FS grado 3, otros 0 o 1), o leve discapacidad en tres o cuatro FS (tres / cuatro FS grado 2, otros 0 o 1) aunque completamente ambulatorio
3.5 = Completamente ambulatorio, pero con discapacidad moderada en un FS (un grado 3) y uno o dos FS grado 2; o dos FS grado 3; o cinco FS grado 2 (otros 0 o 1)
4.0 = Completamente ambulatorio sin ayuda, autosuficiente, hasta unas 12 horas al día a pesar de la discapacidad relativamente grave que consiste en un FS grado 4 (otros 0 o 1), o combinaciones de grados inferiores que exceden los límites de los pasos anteriores. Capaz de caminar sin ayuda o descansar unos 500 metros.

<p>4.5 = Completamente ambulatorio sin ayuda, levantado y durante gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, de lo contrario puede tener alguna limitación de actividad completa o requerir asistencia mínima; caracterizado por una discapacidad relativamente severa, que generalmente consiste en un FS grado 4 (otros 0 o 1) o combinaciones de grados menores que exceden los límites de los pasos anteriores. Capaz de caminar sin ayuda o descansar por unos 300 metros.</p>
<p>5.0 = Ambulatorio sin ayuda o descanso por unos 200 metros; discapacidad lo suficientemente grave como para perjudicar las actividades diarias completas (por ejemplo, para trabajar todo el día sin disposiciones especiales). (Los equivalentes FS usuales son un grado 5 solo, otros 0 o 1, o combinaciones de grados menores que generalmente exceden las especificaciones para el paso 4.0).</p>
<p>5.5 = Ambulatorio sin ayuda o descanso por unos 100 metros; discapacidad lo suficientemente severa como para imposibilitar actividades diarias completas. (Los equivalentes FS usuales son un grado 5 solos, otros 0 o 1, o combinaciones de grados menores que generalmente exceden los del paso 4.0).</p>
<p>6.0 = Asistencia constante intermitente o unilateral (bastón, muleta o corsé) requerida para caminar unos 100 metros con o sin descanso. (Los equivalentes FS usuales son combinaciones con más de dos FS grado 3+).</p>
<p>6.5 = Asistencia bilateral constante (bastones, muletas o tirantes) requerida para caminar unos 20 metros sin descansar. (Los equivalentes FS usuales son combinaciones con más de dos FS grado 3+).</p>
<p>7.0 = Imposible caminar más de 5 metros incluso con ayuda, esencialmente restringida a una silla de ruedas; ruedas auto en silla de ruedas estándar y transferencias solo; arriba y alrededor en w / c unas 12 horas al día. (Los equivalentes FS usuales son combinaciones con más de un FS grado 4+, muy raramente, piramidal grado 5 solo).</p>
<p>7.5 = Imposible tomar más de unos pocos pasos; restringido a silla de ruedas; puede necesitar ayuda en la transferencia; ruedas en sí, pero no pueden continuar en una silla de ruedas estándar un día completo; puede requerir silla de ruedas motorizada. (Los equivalentes FS usuales son combinaciones con más de un grado FS 4+).</p>
<p>8.0 = Esencialmente restringido a la cama o la silla o en una silla de ruedas, pero puede estar fuera de la cama la mayor parte del día; conserva muchas funciones de cuidado personal; generalmente tiene uso efectivo de armas. (Los equivalentes FS usuales son combinaciones, generalmente grado 4+ en varios sistemas).</p>
<p>8.5 = Esencialmente restringido a la cama la mayor parte del día; tiene algún uso efectivo de brazo (s); conserva algunas funciones</p>

de cuidado personal. (Los equivalentes FS usuales son combinaciones, generalmente 4+ en varios sistemas).
9.0 = paciente en cama desamparado; puede comunicarse y comer (Los equivalentes de FS usuales son combinaciones, principalmente de grado 4+).
9.5 = paciente en cama totalmente indefenso; incapaz de comunicarse efectivamente o comer / tragar. (Los equivalentes FS usuales son combinaciones, casi todos los grados 4+).
10 = Muerte debida a MS

Obtenido de Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33:1444.

La mayoría de los estudios de cohortes de EM han encontrado distribuciones bimodales de puntajes EDSS, con picos en valores de 1 (sin discapacidad con mínimos signos neurológicos) y 6 (bastón necesario para caminar). El tiempo que pasa un paciente con un determinado nivel de discapacidad varía según el puntaje. La mediana de tiempo pasado con una puntuación DSS de 4 o 5 es de 1.2 años, mientras que la mediana de tiempo transcurrido en DSS 1 es de cuatro años y en DSS 6 de tres años.

El EDSS se utiliza universalmente en ensayos clínicos, pero tiene varias limitaciones serias. Las variaciones inter e intravaluadas en la puntuación son comunes. Los puntajes EDSS de 4 y más altos dependen casi por completo de la capacidad de caminar. Problemas tales como el desarrollo de demencia, pérdida visual o debilidad de la mano pueden pasar desapercibidos por la puntuación. Además, no todos los aumentos en el puntaje EDSS tienen el mismo impacto en la vida del paciente. Como ejemplo, un aumento de un punto en el EDSS puede significar que el paciente ha desarrollado un signo aparente solo para el médico examinador, o puede significar que el paciente ha pasado de caminar con un andador a usar una silla de ruedas. Por lo tanto, también se deben utilizar otras medidas de resultado y los cambios menores en el EDSS solo no deben sobreinterpretarse. (75)

1.9 DIAGNÓSTICO

La siguiente tabla explica los criterios actualizados de EM. (76)

Tabla 5. Criterios de McDonald 2017 para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple		
	Número de lesiones con evidencia clínica objetiva	Datos adicionales necesarios para un diagnóstico de EM
≥ 2 ataques clínicos	≥ 2	Ninguno*
≥ 2 ataques clínicos	1 (así como la evidencia histórica clara de un anterior ataque que involucra una lesión en una ubicación anatómica distinta †)	Ninguno*
≥ 2 ataques clínicos	1	Diseminación en el espacio demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio diferente del SNC o por resonancia magnética.
1 ataque clínico	≥ 2	Diseminación en el tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por MRI o demostración de bandas oligoclonales específicas de LCR.
1 ataque clínico	1	Diseminación en el espacio demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio diferente del SNC o por resonancia magnética Y diseminación en el tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por MRI o demostración de bandas oligoclonales específicas de LCR.

Si se cumplen los criterios de McDonald 2017 y no hay una mejor explicación para la presentación clínica, el diagnóstico es la esclerosis múltiple. * No se requieren pruebas adicionales para demostrar la diseminación en el espacio y el tiempo. Sin embargo, a menos que la RM no sea posible, se debe obtener una RMN cerebral en todos los pacientes en quienes se está considerando el diagnóstico de esclerosis múltiple. Además, se debe considerar el examen de RMN o LCR de la médula espinal en pacientes con evidencia clínica o de RMN de cerebro insuficiente que apoyen el diagnóstico, con una presentación que no sea un síndrome clínico típico aislado, o con características atípicas. Si se toman imágenes u otras pruebas (por ejemplo, LCR) y son negativas, se debe tener precaución antes de hacer un diagnóstico de esclerosis múltiple, y se deben considerar diagnósticos alternativos. † El diagnóstico clínico basado en hallazgos clínicos objetivos para dos ataques es más seguro. La evidencia histórica razonable para un ataque pasado, en ausencia de hallazgos neurológicos objetivos documentados, puede incluir eventos históricos con síntomas y evolución característicos de un ataque desmielinizante inflamatorio previo; al menos un ataque, sin embargo, debe ser respaldado por hallazgos objetivos. En ausencia de evidencia objetiva residual, se necesita precaución. (76)

1.10 TRATAMIENTO

1.10.1 TRATAMIENTO DE EXACERBACIONES AGUDAS DE EM

Los ataques en la EM se definen como episodios de alteración neurológica focal que duran más de 24 horas con un período precedente de estabilidad clínica de al menos 30 días y sin una explicación alternativa como infección o fiebre. Las indicaciones para el tratamiento con glucocorticoides de un ataque agudo (Por ejemplo, recaída, exacerbación) en pacientes con EM incluyen síntomas funcionalmente incapacitantes con evidencia objetiva de deterioro neurológico como pérdida de visión, diplopía y / o síntomas cerebelosos. Los ataques sensoriales leves a menudo no se tratan, aunque el alivio sintomático a veces es

necesario debido a la incomodidad del paciente (p. Ej., debido a parestesias). (77)

La mayoría de los pacientes con sospecha de ataque deben evaluarse con una RMN del cerebro o la médula espinal, que generalmente mostrará una nueva lesión que se potencia con la administración de gadolinio. Este hallazgo puede ayudar a distinguir un ataque de una "pseudo-recaída", el empeoramiento temporal de los síntomas existentes de EM en el contexto de la exposición al calor o infección. Sin embargo, una RMN no es obligatoria si la sospecha clínica de recaída de MS es alta o si la recaída es leve (por ejemplo, sólo sensorial). (78)

El objetivo del tratamiento es acelerar el tiempo de recuperación del ataque. Sin embargo, el tratamiento agudo no tiene ningún beneficio aparente para mejorar el impacto a largo plazo de la recuperación de un ataque o la reducción del riesgo de ataques posteriores. (79)

1.10.1.1 GLUCOCORTICOIDES

Los ataques agudos de EM generalmente se tratan con glucocorticoides.

Los ciclos de tres a siete días de metilprednisolona intravenosa, de 500 a 1000 mg diarios, con o sin un período corto de prednisona, se usan con mayor frecuencia. Una alternativa es un curso de tres a siete días de prednisona oral, de 625 a 1250 mg diarios, con o sin una reducción gradual. La dosificación oral requiere muchas tabletas (por ejemplo, hasta 20 tabletas diarias de prednisona 50 mg comprimidos para alcanzar una dosis de 1000 mg), pero algunos pacientes prefieren la terapia oral en lugar de la intravenosa, ya que esta última requiere una línea intravenosa y permanecer sentado durante algunas horas mientras se infunde la dosis. (77)

1.10.1.2 PLASMAFÉRESIS

El intercambio de plasma puede ser beneficioso en pacientes con enfermedad desmielinizante inflamatoria del sistema nervioso central que no responden al tratamiento con glucocorticoides. En el único ensayo clínico formalmente informado, 22 pacientes con enfermedad desmielinizante del SNC (12 con EM) fueron asignados aleatoriamente a un intercambio plasmático activo con tratamiento placebo, administrados cada dos días durante 14 días. Se produjo una mejoría moderada o mayor en la discapacidad neurológica durante 8 de 19 (42 por ciento) cursos de tratamiento activo en comparación con 1 de los 17 (6 por ciento) cursos de tratamiento placebo. La mejoría se produjo temprano en el curso del tratamiento y se mantuvo en el seguimiento. Sin embargo, cuatro de los pacientes que respondieron al tratamiento activo experimentaron nuevos ataques de desmielinización durante los seis meses de seguimiento. (80)

1.10.2 COMIENZO DE LA TERAPIA MODIFICADORA DE LA ENFERMEDAD

Varios agentes inmunomoduladores, incluidos los preparados de interferón beta, acetato de glatirámico, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab, dimetilfumarato, teriflunomida y fingolimod, tienen efectos beneficiosos importantes para los pacientes con EMRR:

- ✓ Una tasa de recaída disminuida
- ✓ Una acumulación más lenta de lesiones cerebrales en la resonancia magnética.

Por lo tanto, todas las personas con un diagnóstico de EMRR definitiva deben comenzar la terapia modificadora de la enfermedad (TME). Sin embargo, estas terapias no son una cura; solo son parcialmente efectivos para reducir la tasa de recaídas. Sin embargo, algunos estudios observacionales han encontrado evidencia que sugiere que el uso de TME para pacientes con EM se asocia con un menor riesgo a largo plazo de progresión de la enfermedad. (81, 82)

1.10.2.1 TERAPIAS INYECTABLES

Las terapias modificantes de la enfermedad inyectables (intramusculares y subcutáneas) para EMRR incluyen las preparaciones de interferón beta (IFNB) y acetato de glatiramer. Estos son los tratamientos más antiguos para EMRR, el primero aprobado en 1993. A veces se denominan terapias de "plataforma" por este motivo. La evidencia disponible de ensayos controlados sugiere que los interferones y glatiramer tienen una utilidad clínica similar. (83)

INTERFERONES

Varias preparaciones diferentes de IFNB son efectivas para el tratamiento de EMRR:

Interferón beta-1b: El primer medicamento modificador de la enfermedad aprobado para su uso en la EM fue el interferón beta-1b recombinante. El medicamento es una citoquina que modula la respuesta inmune a través de diversos mecanismos. (84)

Interferón beta-1^a: El interferón beta-1a está disponible en varias formulaciones diferentes, incluidas preparaciones intramusculares, subcutáneas y pegiladas.

Un estudio comparativo reclutó a 677 pacientes que fueron asignados aleatoriamente para recibir interferón beta-1a subcutáneo 44 mcg tres veces por semana o interferón beta-1a intramuscular 30 mcg una vez a la semana. La recaída fue menos frecuente con el interferón beta-1a subcutáneo (25 frente al 37%), y el número medio de lesiones captantes de resonancia magnética por paciente en la exploración fue menor (0,17 versus 0,33). Sin embargo, el tratamiento con interferón beta-1a subcutáneo se asoció con una tasa sustancialmente más alta de anticuerpos neutralizantes en desarrollo (25 frente al 2 por ciento). (85)

1.10.2.2 TERAPIAS DE INFUSIÓN

Las terapias de infusión incluyen natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab y mitoxantrona. Investigaciones recientes sugieren que natalizumab y alemtuzumab tienen un beneficio para reducir las tasas de recaída en estos pacientes. (86, 87) La mitoxantrona rara vez se utiliza debido a la toxicidad cardíaca y la evidencia limitada de beneficio. (88)

Natalizumab: Natalizumab es un medicamento altamente efectivo para el tratamiento de RRMS. Sin embargo, su uso está asociado con el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una complicación potencialmente discapacitante y fatal. El natalizumab se administra en forma de infusión intravenosa (IV) de 300 mg cada cuatro semanas. Los efectos secundarios incluyen síntomas relacionados con la infusión (dolor de cabeza, rubor, eritema, náuseas y mareos), fatiga, reacciones alérgicas, ansiedad, infecciones (principalmente infección del tracto urinario y neumonía), faringitis, congestión sinusal y edema periférico. (89)

Alemtuzumab: el alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal que causa el agotamiento de las células T que expresan CD52, las células B, las células natural killer y los monocitos. Los datos de los ensayos controlados aleatorios muestran que alemtuzumab es más eficaz que el interferón beta-1a para reducir la tasa de recaída en la EMRR. Este beneficio se asocia con un pequeño aumento del riesgo de infecciones potencialmente graves y trastornos autoinmunes, incluida la trombocitopenia inmune (PTI). Alemtuzumab se administra por vía intravenosa a razón de 12 mg diarios durante cinco días consecutivos (60 mg en total) al inicio del tratamiento, seguido 12 meses después por 12 mg diarios durante tres días consecutivos (total de 36 mg). La premedicación con glucocorticoides (1 g de metilprednisolona) durante los primeros tres días de tratamiento está indicada. La terapia con alemtuzumab requiere monitorización (para reacciones a la infusión, síntomas de PTI y síntomas de nefropatía) y profilaxis para infecciones por virus del herpes (200 mg de aciclovir oral dos veces

al día) durante el tratamiento y durante varias semanas después del tratamiento. (90,91)

Ocrelizumab: Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (un marcador de células B) que fue diseñado para optimizar el agotamiento de las células B mediante la modificación de la región Fc, lo que mejora la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos y reduce la citotoxicidad dependiente del complemento en comparación con el rituximab. La dosis inicial de ocrelizumab es una infusión intravenosa de 300 mg (IV), seguida dos semanas más tarde por una segunda infusión intravenosa de 300 mg. Posteriormente, el ocrelizumab se administra en perfusión IV de 600 mg cada seis meses. El medicamento debe administrarse bajo estrecha supervisión médica con acceso a asistencia médica si se desarrollan reacciones graves a la infusión. Se recomienda premedicación con metilprednisolona 100 mg IV (o glucocorticoide equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de cada infusión de ocrelizumab y con un antihistamínico (por ejemplo, difenhidramina) aproximadamente 30 a 60 minutos antes de cada infusión de ocrelizumab para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones a la infusión. Las infusiones se deben retrasar, si hay una infección activa, hasta que la infección se resuelva. (92)

1.10.2.3 TERAPIAS ORALES

Fingolimod: Fingolimod es un análogo de esfingosina que modula el receptor de esfingosina-1-fosfato y por lo tanto altera la migración de linfocitos, lo que resulta en la retención de linfocitos en los ganglios linfáticos. Existen pruebas de varios ensayos controlados aleatorios de que el fingolimod es eficaz para reducir la tasa de recaída en pacientes con EMRR. Sin embargo, este beneficio se asocia con un pequeño aumento en el riesgo de infección, bloqueo auriculoventricular y posiblemente carcinoma de células basales. La dosis es de 0,5 mg a 1,25 mg al día. (93)

CAPÍTULO II. ASPECTOS SOCIALES DE LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Diferentes personas manejan la enfermedad de manera diferente. Algunos lo ignoran y actúan como si no existiera. Otros le prestan atención solo durante los ataques; entre ataques, intentan olvidarse de eso. Otros se preocupan por ello, a veces hasta el punto de la obsesión. La forma en que maneje la EM dependerá de su temperamento y de la naturaleza y severidad de sus síntomas. Los factores económicos también pueden afectar la forma en que se maneja.

Los síntomas, por ejemplo, pueden volverse más intensos cuando el paciente está ansioso y bajo presión. No existe una única "mejor manera" de tratar con la EM. Lo que sea que funcione para el paciente y sus seres queridos es lo mejor. Pero aparecen una serie de cuestiones prácticas que se aplican a todas las personas con esta afección.

Hay una serie de desafíos psicosociales específicos, que incluyen depresión clínica, ansiedad, disfunción sexual, cambios cognitivos y desmoralización y aflicción asociados con las pérdidas relacionadas con la EM.

2.1 DEPRESIÓN CLÍNICA

La depresión es el trastorno psiquiátrico más común en la EM. La depresión mayor es un trastorno psiquiátrico grave que se distingue de la depresión menor, el desaliento y el dolor por la persistencia, la gravedad y la cantidad de síntomas. (94-96)

En consecuencia, es importante diferenciar entre el aislamiento social asociado con la depresión (debido a la pérdida de interés en las actividades sociales habituales) y la incapacidad de socializar de la manera habitual debido a los síntomas o deficiencias de la EM. Si los cambios de humor persistentes y severos

que caracterizan a la depresión mayor no están presentes, tales síntomas probablemente se deben a la EM.

La depresión mayor entre los pacientes con EM se relaciona consistentemente con una pérdida en la calidad de vida y se asocia con disminuciones en el autocuidado, incluida la adhesión a medicamentos modificadores de la enfermedad en la EM, cuyo fracaso puede conducir a la morbilidad de la enfermedad a largo plazo. A diferencia de la depresión clínica, el duelo normal tiende a ocurrir después de una pérdida (por ejemplo, una exacerbación reciente que produjo alteraciones neurológicas permanentes). El duelo no está asociado con impedimentos sostenidos significativos en la función y no está típicamente asociado con anhedonia. (97)

En la EM hay un mayor riesgo suicida. Un estudio que evaluó los registros de muertes en la EM encontró que las tasas de suicidio en pacientes con EM eran hasta 7,5 veces mayores que en la población general. Estos hallazgos son respaldados por otros estudios que muestran que la ideación y la intención suicidas de por vida entre las personas con EM fueron aproximadamente del 18% y 28%, respectivamente. (98,99)

La evidencia de varios estudios sugiere que muchos pacientes con EM que experimentan depresión mayor no reciben tratamiento. Los últimos estudios destacan la necesidad de una mayor detección sistemática en la EM para la depresión. (100, 101)

Debido a que numerosos estudios estiman que entre el 36% y el 60% de los pacientes con EM experimentarán un episodio de depresión mayor en algún momento de su vida, es imprescindible detectar la depresión durante las visitas. Las recomendaciones para el cribado incluyeron el uso de escalas de autoinforme, como el Beck Depression Inventory II, el Patient Health Questionnaire y el Chicago Multiscale Depression Inventory. (96) Un estudio

encontró que simplemente haciendo las siguientes preguntas fue capaz de detectar la presencia de un episodio depresivo mayor con alta sensibilidad y especificidad (102):

- Durante las últimas 2 semanas, ¿a menudo le ha molestado sentirse deprimido o desesperado?
- Durante las últimas 2 semanas, ¿a menudo le ha molestado el poco interés o placer en hacer las cosas?

Varios ensayos aleatorizados en EM han indicado que la depresión se puede tratar con éxito con una variedad de medicamentos antidepresivos, terapia cognitivo-conductual o ambas. Se ha encontrado que los tamaños del efecto relativo de la terapia antidepresiva y la terapia cognitivo-conductual sobre la depresión en la EM son similares, por lo que a los individuos se les puede ofrecer una opción. Sin embargo, en pacientes con depresión severa, los profesionales de la salud mental consideran que la terapia antidepresiva es la primera línea de tratamiento, y la psicoterapia es una terapia adyuvante importante. Existe cierta evidencia de que ofrecer tratamiento antidepresivo y psicoterapia conferirá mejores resultados a largo plazo en cualquiera de los dos tratamientos por separado. (96,103,104)

2.2 ANSIEDAD

Las tasas de prevalencia de los síntomas clínicamente significativos de ansiedad en la EM varían de 12% a 90%, y la mayoría de los estudios indican entre 30% y 50%. Los factores de riesgo para los trastornos de ansiedad en pacientes con EM han incluido el sexo femenino, el tiempo desde el diagnóstico, el diagnóstico comórbido de depresión, el apoyo social limitado y el estado de discapacidad. Los pacientes con EM informan significativamente más ansiedad que los controles sanos, con síntomas de ansiedad asociados con fatiga, trastornos del

sueño, déficits de resolución de problemas, dolor y estado de discapacidad. (105-107)

Se encontró que la prevalencia puntual de ansiedad clínicamente significativa era del 25% en un estudio, que era 3 veces la tasa de depresión clínicamente significativa en la muestra. Las mujeres eran significativamente más ansiosas que los hombres, y la ansiedad comórbida con depresión se asoció con un aumento de los pensamientos de autolesión, más quejas somáticas y una mayor disfunción social. (108)

También se ha descubierto que la ansiedad social es común. En un estudio, 30.6% de los pacientes de clínica serial cumplían con los criterios de fobia social (miedo y evitación de situaciones sociales) en el Inventario de fobia social, que no estaba asociado con la gravedad de la discapacidad. La presencia de fobia social se asoció con una reducción de la calidad de vida relacionada con la salud. Hasta la fecha, no se han informado tratamientos para la fobia social en la EM en la literatura. (109)

La fobia a la inyección también es bastante común en la EM. Este es un síntoma problemático, ya que la mayoría de las terapias modificadoras de la enfermedad se administran por inyección y requieren un programa de inyecciones subcutáneas o intramusculares que varían en frecuencia de diaria a semanal. Los pacientes con fobia a la inyección a menudo eligen a un miembro de la familia, amigo u otro para que administre la inyección, lo que está estrechamente relacionado con una mala adherencia a largo plazo. (110)

La terapia cognitivo-conductual para el tratamiento de la fobia a la inyección en pacientes con EM tuvo éxito en un pequeño estudio piloto de muestra publicado hasta la fecha. En este estudio, 8 pacientes que no pudieron autoinyectarse debido a fobia pudieron hacerlo en 7 sesiones de tratamiento, y 7 de 8 pacientes continuaron autoinyectándose a los 3 meses de seguimiento. Dada la baja

adherencia a largo plazo asociada con la no autoinyección, es aconsejable tratar la fobia a la inyección temprano. (111)

La literatura de EM cita el tratamiento de la ansiedad generalizada con agentes psicofarmacológicos, incluidas las benzodiazepinas y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Hasta la fecha, un ensayo clínico aleatorizado de terapia cognitivo-conductual a corto plazo (6 semanas) informó reducciones clínicamente significativas en la ansiedad (y depresión comórbida) con el tratamiento (terapia cognitivo-conductual combinada con la profundidad progresiva - entrenamiento de relajación muscular adaptado para pacientes con EM) en comparación con el no tratamiento (servicios clínicos de EM solamente). Este estudio también informó que los pacientes tratados mostraron aumentos en los comportamientos de afrontamiento que se asociaron con un mejor manejo emocional y comportamientos de resolución de problemas. Más recientemente, un ensayo abierto de 1 año de escitalopram en mujeres con EM remitente-recurrente informó una reducción del riesgo de recaídas asociadas con acontecimientos vitales estresantes; los resultados deberán replicarse en muestras más grandes con mejores estudios controlados. (112,113)

MATERIALES Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, descriptivo y de corte transversal en el Hospital del Seguro Social “Teodoro Maldonado Carbo” en 48 pacientes diagnosticados con Esclerosis Múltiple que cumplieron con los criterios de selección en los cuales se evaluó la presencia de fobia social, ansiedad, depresión y estrés en el período de noviembre del 2017 a junio del 2018.

2. UNIVERSO Y MUESTRA

El Universo estuvo constituido por 83 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple que fueron ingresados al servicio de Neurología por parte de Consulta Externa como Hospitalización. Luego de cumplir con los criterios de selección (Tabla 6) quedó una muestra de 48 pacientes.

3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

La tabla 6 muestra los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

Tabla 6. Criterios de Selección

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none">Pacientes entre 18 a 80 años	<ul style="list-style-type: none">Pacientes que tengan un puntaje <24 en el Mini Mental State Examination (MMSE)

<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que fueron atendidos en el período de noviembre del 2017 a junio del 2018 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que se rehúsen a participar en el estudio
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que aceptaron participar en el estudio mediante un consentimiento informado escrito 	<ul style="list-style-type: none"> • Aquellos que tengan un diagnóstico previo de depresión, ansiedad, entre otros trastornos psiquiátricos y estén recibiendo tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> • Aquellos que cumplan con todos los criterios de McDonald para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que estén participando en ensayos clínicos al momento del estudio

4. MUESTRA

La muestra estuvo constituida por 48 pacientes que cumplieron los criterios de selección.

5. VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR
Edad	Edad expresada en años definida por la fecha de nacimiento que se evidencie en su cédula de ciudadanía	Cuantitativa Continua	De 18 – 80 años
Género	Definido por el género en la	Cualitativa nominal	Masculino Femenino

	cédula de ciudadanía		
Educación	Definida por su nivel académico actual	Cualitativa ordinal	Secundaria incompleta o menos Secundaria completa Algo de Educación Superior Título Universitario
Estado Civil	Definido por su Estado Civil en la cédula de ciudadanía	Cualitativa nominal	Soltero Unión Libre Casado Separado o divorciado Viudo
Estado Laboral	Definido por el origen de ingresos monetarios que tiene el paciente.	Cualitativa nominal	Empleado Pensión Ninguna
Edad al diagnóstico	Edad que tuvo cuando le diagnosticaron Esclerosis Múltiple.	Cuantitativa Continua	-
Años de diagnóstico	Años que han pasado desde el diagnóstico de Esclerosis Múltiple.	Cuantitativa Continua	-
Hábitos - Alcohol	Definido por la cantidad de alcohol que consume, teniendo en cuenta: nada, una vez al mes o rara vez, una vez a la semana, más de 2 veces a la semana con/sin pérdida de la conciencia.	Cualitativa Ordinal	No Refiere + ++ +++
Hábitos - Tabaco	Definido por la cantidad de cigarrillos que consume, teniendo en	Cualitativa Ordinal	No Refiere + ++ +++

	cuenta: ninguno, fuma de 1-5 cigarrillos al día o rara vez, fuma de 6-15 cigarrillos al día o más de 15 cigarrillos al día.		
Tratamiento que recibe actualmente		Cualitativa nominal	Rebif Avonex Fingolimod Rituximab
Tipo de Esclerosis Múltiple	Definida por la historia clínica del paciente y diagnosticado por un neurólogo.	Cualitativa nominal	Síndrome Clínicamente Aislado EM Remitente Recurrente EM Secundariamente Progresiva EM Primariamente Progresiva Síndrome Radiológico Aislado
EDSS	Definido por la valoración física neurológica del paciente con EM según la escala de discapacidad creada por Kurtzke	Cuantitativa	Del 0 al 10
RESULTADO DE DASS 21. DEPRESIÓN	Definido por el resultado mayor o igual a 7	Cualitativa nominal	Casos positivos Casos negativos
RESULTADO DE DASS 21. ANSIEDAD	Definido por el resultado mayor o igual a 6	Cualitativa nominal	Casos positivos Casos negativos
RESULTADO DE DASS 21. ESTRÉS	Definido por el resultado mayor o igual a 10	Cualitativa nominal	Casos positivos Casos negativos
RESULTADO DE SPIN	Definido por el resultado mayor o igual a 19	Cualitativa nominal	Casos positivos Casos negativos

6. TÉCNICA E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Previo a la recolección de datos se explicó al paciente en qué consistía el estudio y la confidencialidad de los datos proporcionados por el mismo. Una vez que se obtuvo el consentimiento informado del paciente, se procedió al interrogatorio de los datos generales del paciente (nombres, edad, fecha de nacimiento, género, estado civil, educación, entre otros). Al concluir este interrogatorio se realizó el examen físico neurológico para poder calcular el EDSS. Finalmente, se aplicaron 2 evaluaciones, el Inventario de Fobia Social (SPIN) y el test de Depresión, Ansiedad y Estrés (DASS-21).

Esta información fue depositada en una base de datos en SPSS versión 25.0 y ordenada para su aplicación posterior en tablas y gráficos.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizaron los programas JAMOVI, versión 0.9.1.5 y SPSS versión 25. Se emplearon medidas de resumen para variables cualitativas tales como chi-cuadrado. Se investigaron si las asociaciones entre variables eran estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

8. ASPECTOS ÉTICOS

Para la realización del presente estudio se rigió por los principios acordados en la Declaración de Helsinki y se solicitó el consentimiento informado de cada paciente, el mismo que fue aprobado por el departamento de docencia del centro hospitalario donde se realizó el trabajo de investigación.

RESULTADOS

1. ESTADÍSTICAS DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN

En la **Tabla 8**, se presentan las características generales de la población incluida para el estudio, constituida por 48 individuos con diagnóstico de esclerosis múltiple. Se evaluaron 22 (45.8%) hombres y 26 mujeres (54.2%). La edad promedio fue 41.6. Entre las variables más frecuentes tenemos título de tercer nivel o superior en el 58.3% de personas evaluadas, las personas solteras y casadas sumaban el 41.7% en cada caso. El 54.2% de los pacientes trabajaban o eran empleados. Con respecto a los hábitos, el 62.5% y 91.7% no consumía alcohol ni fumaba, respectivamente. El 37.5% tomaba Fingolimod, seguido de aquellos que se administraban Rebif (35.4%) como medicación. El subtipo de EM predominante fue el Remitente- Recurrente con un porcentaje de 81.3%. El promedio de edad al diagnóstico fue de 29.6 y de años de diagnóstico fue de 9.54. En cuanto al EDSS, su promedio aproximado fue de 4. Los resultados para depresión según el cuestionario DASS-21 dieron 17 casos positivos (35.4%) y 31 casos negativos (64.6%). Los resultados para ansiedad según el cuestionario DASS-21 dieron 22 casos positivos (45.8%) y 26 casos negativos (54.2%). Los resultados para estrés según el cuestionario DASS-21 dieron 19 casos positivos (39.6%) y 29 casos negativos (60.4%). Los resultados para ansiedad social según el cuestionario SPIN dieron 14 casos positivos (29.2%) y 34 casos negativos (70.8%).

Tabla 8. Características generales de la población**Total: 48 participantes**

Variables	Frecuencias N/Media (% , DE, RIC)
Sexo	
Femenino	26 (54.2%)
Masculino	22 (45.8%)
Edad	41.6 ± 13.7
Nivel de educación	
Culminó Primaria	2 (4.2%)
Culminó Secundaria	13 (27.1%)
Universidad no culminada	5 (10.4%)
Título de tercer nivel o superior	28 (58.3%)
Estado civil	
Soltero	20 (41.7%)
Unión Civil	3 (6.3%)
Casado	20 (41.7%)
Separado o divorciado	4 (8.3%)
Viudo	1 (2.1%)
Estatus laboral	
Empleado	26 (54.2%)
Pensión	13 (27.1%)
Ninguno	9 (18.8%)
Alcohol	
No toma	30 (62.5%)
+	15 (31.3%)
++	2 (4.2%)
+++	1 (2.1%)
Tabaco	
No fuma	44 (91.7%)
+	3 (6.3%)

++	1 (2.1%)
+++	0 (0%)
Edad al diagnóstico	29.6 ± 16
Años desde diagnóstico	10.1 (3 – 13.25)
Medicación	
Rebif	17 (35.4%)
Avonex	11 (22.9%)
Fingolimod	18 (37.5%)
Rituximab	2 (4.2%)
Subtipo de EM	
Síndrome Clínicamente Aislado	1 (2.1%)
EM Remitente Recurrente	39 (81.3%)
EM Secundariamente Progresiva	4 (8.3%)
EM Primariamente Progresiva	4 (8.3%)
EDSS	4.12 ± 2.35
Resultados según DASS-21. Depresión	
Positivo	17 (35.4%)
Negativo	31 (64.6%)
Resultados según DASS-21. Ansiedad	
Positivo	22 (45.8%)
Negativo	26 (54.2%)
Resultados según DASS-21. Estrés	
Positivo	19 (39.6%)
Negativo	29 (60.4%)
Resultados ansiedad social. SPIN	
Positivo	14 (29.2%)
Negativo	34 (70.8%)

2. COMPARACIÓN ENTRE LOS RESULTADOS DE ANSIEDAD SOCIAL Y LAS VARIABLES CUALITATIVAS SOCIODEMOGRÁFICAS

En la **Tabla 9** podemos observar que la presencia de síntomas de ansiedad social no está relacionada a las variables sociodemográficas estudiadas en la población con EM. Las variables como sexo, nivel de educación, estado civil, estado laboral, hábitos (alcohol y tabaco) tienen un valor de $p > 0.05$, que significa que no son estadísticamente significativos. Podemos también evidenciar que la medicación que reciben y el subtipo de esclerosis múltiple no están relacionados con la presencia de ansiedad social.

Tabla 9. Comparación de variables sociodemográficas con SPIN.

Variables	SPIN < 19	SPIN ≥ 19	X ² (Df) P value
Sexo			
Masculino	14 (29.2%)	8 (16.7%)	1.02 (1) 0.313
Femenino	20 (41.7%)	6 (12.5%)	
Nivel de educación			
Culminó Primaria	2 (4.2%)	0 (0%)	3.08 (3) 0.380
Culminó Secundaria	7 (14.6%)	6 (12.5%)	
Universidad no culminada	4 (8.3%)	1 (2.1%)	
Título de tercer nivel o superior	21 (43.8%)	7 (14.6%)	
Estado civil			
Soltero	20 (41.7%)	6 (12.5%)	4.11 (4) 0.391
Unión Libre	3 (6.3%)	2 (4.2%)	
Casado	20 (41.7%)	6 (12.5%)	
Separado o divorciado	4 (8.3%)	0 (0%)	
Viudo	1 (2.1%)	0 (0%)	
Estatus laboral			

Empleado	22 (45.8%)	4 (8.3%)	5.22 (2) 0.073
Pensión	7 (14.6%)	6 (12.5%)	
Ninguno	5 (10.4%)	4 (8.3%)	
Alcohol			
No toma	18 (37.5%)	12 (25%)	4.76 (3) 0.190
+	13 (27.1%)	2 (4.2%)	
++	2 (4.2%)	0 (0%)	
+++	1 (2.1%)	0 (0%)	
Tabaco			
No fuma	32 (66.7%)	12 (25%)	2.53 (2) 0.282
+	2 (4.2%)	1 (2.1%)	
++	0 (0%)	1 (2.1%)	
+++	0 (0%)	0 (0%)	
Medicación			
Rebif	13 (27.1%)	4 (8.3%)	0.974 (3) 0.807
Avonex	7 (14.6%)	4 (8.3%)	
Fingolimod	13 (27.1%)	5 (10.4%)	
Rituximab	2 (4.2%)	1 (2.1%)	
Subtipo de EM			
Síndrome Clínicamente Aislado	0 (0%)	1 (2.1%)	4.81 (3) 0.186
EM Remitente Recurrente	30 (62.5%)	9 (18.8%)	
EM Secundariamente Progresiva	2 (4.2%)	2 (4.2%)	
EM Primariamente Progresiva	2 (4.2%)	2 (4.2%)	

3. ASOCIACIÓN ENTRE ANSIEDAD SOCIAL Y LOS RESULTADOS DE DEPRESIÓN, ANSIEDAD EN GENERAL Y ESTRÉS

En la **Tabla 10** se evidencia la asociación entre depresión ($p < 0.001$), ansiedad en general ($p = 0.003$) y estrés ($p = 0.004$) con ansiedad social. La prueba de chi cuadrado mostró un valor p significativo.

Tabla 9. Asociación del resultado de SPIN para ansiedad social con los resultados de DASS-21 para depresión, ansiedad en general y estrés

Variables	SPIN < 19	SPIN ≥ 19	OR, CI 95%	X ² (Df) P value
Resultados DASS-21. Depresión				
Negativo	27 (56.3%)	4 (8.3%)	9.64 (2.32 –	11.2 (1)
Positivo	7 (14.6%)	10 (20.8%)	40.2)	<0.001
Resultados DASS-21. Ansiedad				
Negativo	23 (37.9%)	3 (6.3%)	7.67 (1.77 –	8.53 (1)
Positivo	11 (22.9%)	11 (22.9%)	33.2)	0.003
Resultados DASS-21. Estrés				
Negativo	25 (52.1%)	4 (8.3%)	6.94 (1.73 –	8.38 (1)
Positivo	9 (18.8%)	10 (20.8%)	27.8)	0.004

4. CORRELACIÓN ENTRE LOS SCORES DE ANSIEDAD SOCIAL, DEPRESIÓN, ANSIEDAD EN GENERAL, ESTRÉS Y EDSS

En la **Tabla 11** se muestra la correlación de los scores de SPIN con los scores de DASS-21 para ansiedad en general, depresión y estrés. Se muestran valores estadísticamente significativos ($p < 0.05$). Mientras que la correlación entre la escala de discapacidad de la enfermedad EDSS no es estadísticamente significativa junto a los resultados de SPIN. En la **Figura 2** se evidencia una correlación positiva entre las variables.

Figura 2. Matrix de correlación entre los resultados de SPIN, DASS 21 para depresión, ansiedad y estrés, y el EDSS

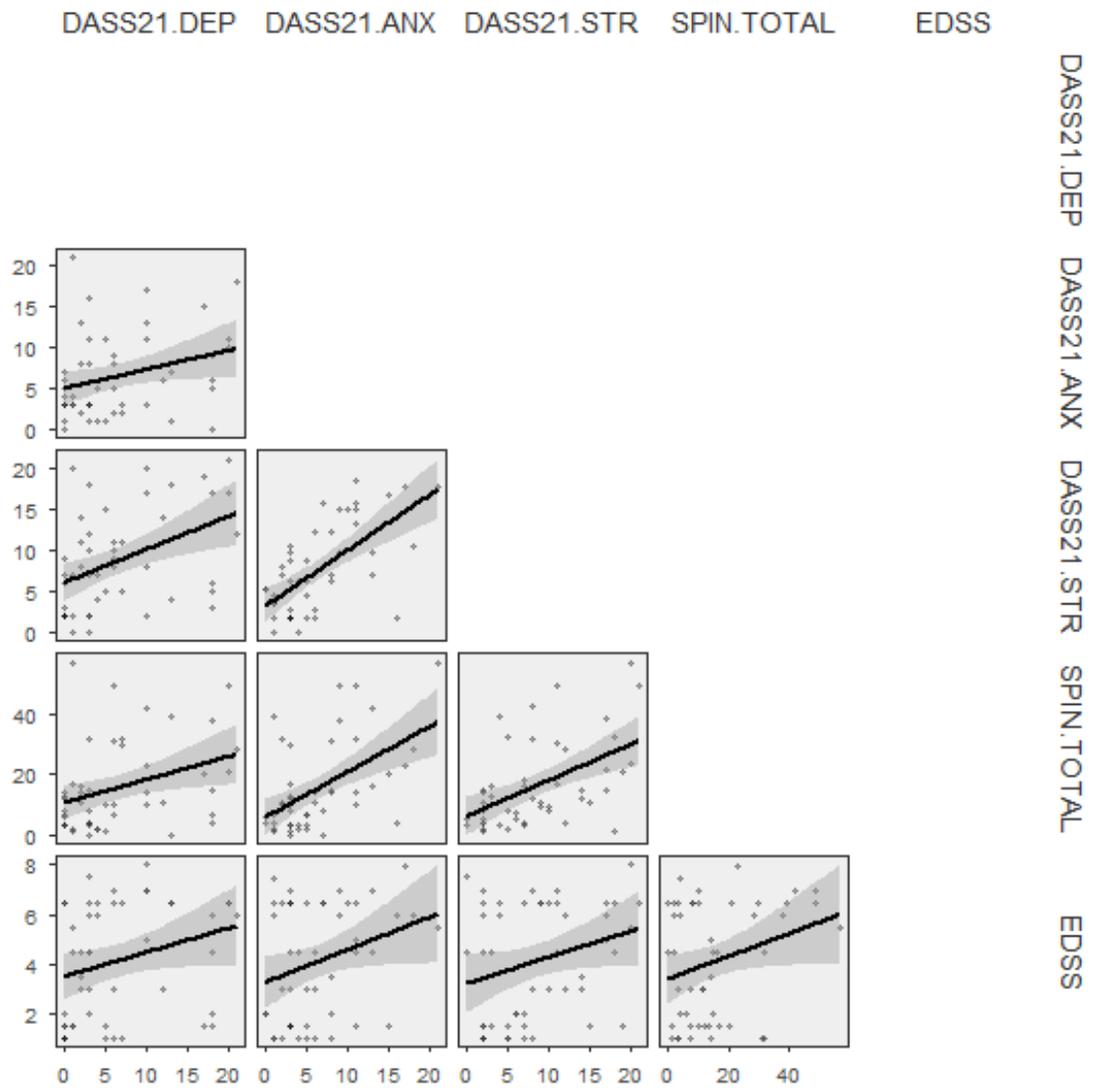


Tabla 11. Coeficientes de correlación de Spearman entre los resultados de SPIN, DASS 21 para depresión, ansiedad y estrés, y el EDSS

		DASS21.ANX	DASS21.STR	SPIN.TOTAL	EDSS
DASS21.DEP	Spearman's rho	0.281	0.456 **	0.363 *	0.360 *
	p-value	0.053	0.001	0.011	0.012
DASS21.ANX	Spearman's rho	—	0.611 ***	0.494 ***	0.213
	p-value	—	< .001	< .001	0.147
DASS21.STR	Spearman's rho	—	—	0.509 ***	0.255
	p-value	—	—	< .001	0.081
SPIN.TOTAL	Spearman's rho	—	—	—	0.189
	p-value	—	—	—	0.199

Note. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

DASS21. DEP: Resultados de Depresión por el cuestionario DASS-21

DASS21. ANX: Resultados de Ansiedad por el cuestionario DASS-21

DASS21. STR: Resultados de Estrés por el cuestionario DASS-21

SPIN.TOTAL: Resultados de Ansiedad Social por el cuestionario SPIN

EDSS: Escala de discapacidad para esclerosis múltiple.

DISCUSIÓN

Aproximadamente el 30% de los pacientes con esclerosis múltiple estudiados reportaron síntomas clínicamente significativos de ansiedad social. Este resultado es 5 veces más alto que el estimado de prevalencia de ansiedad social en la población en general, la cual varía entre el 4.07% al 6.8% (media 5.44%). (114-116) Claramente, se puede argumentar que un puntaje de corte ≥ 19 en el SPIN es demasiado sensible y carece de especificidad para establecer la presencia de ansiedad social como un trastorno mental en pacientes con EM. Sin embargo, el hallazgo de que aproximadamente el 30% de los pacientes clínicos estudiados cumplieron con este punto de corte señala la importancia de los síntomas de ansiedad social en pacientes con EM.

Los resultados del presente estudio concuerdan con el único estudio canadiense realizado por Poder en el año 2009, en el cual la prevalencia de ansiedad social era de 30.6% en pacientes con esclerosis múltiple. (109)

Además, los hallazgos con respecto a la presencia de estrés, ansiedad y depresión generalizada indican que, si bien el SPIN realmente está evaluando la gravedad de los síntomas de ansiedad social, aquellos que informan niveles más altos de estos síntomas están experimentando otras comorbilidades psiquiátricas.

La falta de una asociación entre la gravedad de los síntomas de ansiedad social y la discapacidad neurológica evaluada por el médico neurólogo por medio de la escala EDSS podría considerarse un hallazgo inesperado. Sin embargo, la ansiedad social puede estar relacionada con síntomas neurológicos más específicos (por ejemplo: temblor, disartria, disfunción intestinal y vesical) que pueden provocar ansiedad en situaciones sociales.

Se necesitarán estudios longitudinales para determinar si los síntomas de ansiedad social están relacionados con los cambios en la discapacidad neurológica, así como las posibles relaciones causales entre los síntomas específicos de la EM y la ansiedad social. Es importante mencionar que la presencia de ansiedad y depresión en general entre los pacientes con EM que informaron síntomas significativos de ansiedad social también es consistente con los estudios de población general. (117)

Aunque nuestra estimación de prevalencia de ansiedad social fue más alta que la ansiedad general o la depresión, es difícil hacer comparaciones directas y extraer conclusiones significativas cuando se utilizaron diferentes escalas para obtenerlas. Aunque algunos estudios han sugerido que la ansiedad social puede preceder a otras comorbilidades psiquiátricas en la población general, el presente estudio transversal no podría abordar esta posibilidad. (118)

Es importante destacar que la edad, género, educación, estado civil, estado laboral, consumo de alcohol y tabaco, la medicación y el subtipo de esclerosis múltiple no fueron significativamente mayores en el grupo de ansiedad social de la población estudiada.

Como se señaló previamente, una limitación de este estudio es su diseño de corte transversal que limita nuestra capacidad de hacer inferencias causales de las asociaciones. Otra limitación es la falta de un método de búsqueda de casos basado en el DSM V para establecer la presencia o ausencia de ansiedad social como un trastorno mental según la nomenclatura psiquiátrica estandarizada.

El objetivo, sin embargo, fue determinar primero si los síntomas de ansiedad social representan un problema clínicamente significativo en una muestra de estudio representativa de pacientes con EM que asisten al hospital Teodoro Maldonado Carbo. Los síntomas clínicamente significativos de ansiedad social

fueron altamente prevalentes y estuvieron presentes en casi un tercio de nuestra muestra.

La gravedad de los síntomas de ansiedad social se asoció con ansiedad generalizada, depresión y estrés, pero no con la gravedad de la discapacidad neurológica, los subtipos de esclerosis múltiple o la medicación. Aunque a menudo no se reconoce y no se trata, la ansiedad social es potencialmente tratable.

CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

Nuestros hallazgos sugieren que los síntomas de ansiedad social contribuyen a la morbilidad general de los pacientes con EM y que su tratamiento puede mejorar la calidad de vida de una proporción significativa de personas que viven con EM.

Una intervención preventiva bien diseñada puede reducir un amplio rango de problemas y el beneficio alcanzado ser a largo tiempo.

Se recomienda orientar los programas de prevención de trastornos de salud mental de acuerdo con lo siguiente:

- Grupos de riesgo según variables socio demográficas
- Necesidades de actualización en salud mental, del recurso humano de atención primaria.
- Prevención de los trastornos específicos, como la ansiedad o la depresión, mediante la aplicación de programas de tamización para hacer el diagnóstico y ofrecer tratamiento a los grupos de personas en situación de alto riesgo, a través de entrenamiento cognitivo o de otras intervenciones preventivas.
- Fortalecer los programas sobre manejo de los riesgos psicosociales en las empresas orientadas al mejoramiento de la salud mental del trabajador.
- El fortalecimiento de la atención primaria en salud, con elementos complementarios:
 - Seleccionar y validar instrumentos de tamización para ser utilizados en la detección y diagnóstico tempranos de los casos por el equipo de atención primaria incluyendo la participación de la comunidad.
 - Dar capacitación al mismo equipo con el fin de que conozca y aplique los tratamientos oportunos y basados en la evidencia. Lo anterior apoyado por medio de telemedicina.
 - Fortalecimiento del sistema de información que permita el monitoreo continuo y la evaluación de las intervenciones.

- Programar la realización de un segundo estudio de salud mental que permitirá la evaluación de las intervenciones propuestas.

Futuros estudios deberían enfocarse en las causas, los métodos de cribado óptimos y los tratamientos potenciales de los síntomas de ansiedad social en pacientes con EM y una mayor concienciación, además de una investigación sistemática sobre los síntomas de ansiedad social, los cuales deberían considerarse un componente importante de la atención integral para las personas con EM.

REFERENCIAS

1. Adams A, Morgan M, Lindsey W. Multiple Sclerosis: A Review and Treatment Option Updates. *Alabama Pharmacy Association* 2014;1:2-7.
2. Antel J, Antel S, Caramanos Z, Arnold D, Kuhlmann T. Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity?. *Acta Neuropathologica* 2012;123:627-638.
3. Dargahi N, Katsara M, Tselios T, Androutsou M, de Courten M, Matsoukas J et al. Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. *Brain Sciences* 2017;7:78.
4. Aminoff M, Greenberg D, Simon R. *Clinical neurology*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2015.
5. Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal* 2007;13:67-72.
6. Janssens A, Doorn P, Boer J, Meche F, Passchier J, Hintzen R. Impact of recently diagnosed multiple sclerosis on quality of life, anxiety, depression and distress of patients and partners. *Acta Neurologica Scandinavica* 2003;108:389-395.
7. Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D, Ukmar M, Pozzi Mucelli R, Cazzato G et al. Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *Journal Of Neurology* 2001;248:416-421.
8. Abad P, Pérez M, Castro E, Alarcón T, Santibáñez R, Díaz F. Prevalencia de esclerosis múltiple en Ecuador. *Neurología* 2010;25:309-313.

9. Nielsen N, Westergaard T, Rostgaard K, Frisch M, Hjalgrim H, Wohlfahrt J et al. Familial Risk of Multiple Sclerosis: A Nationwide Cohort Study. *American Journal Of Epidemiology* 2005;162:774-778.
10. Nischwitz S, Müller-Myhsok B, Weber F. Risk conferring genes in multiple sclerosis. *FEBS Letters* 2011;585:3789-3797.
11. Yeo T, De Jager P, Gregory S, Barcellos L, Walton A, Goris A et al. A second major histocompatibility complex susceptibility locus for multiple sclerosis. *Annals Of Neurology* 2007;61:228-236.
12. Hernán M, Zhang S, Lipworth L, Olek M, Ascherio A. Multiple Sclerosis and Age at Infection with Common Viruses. *Epidemiology* 2001;12:301-306.
13. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2011;82:1132-1141.
14. Dilokthornsakul P, Valuck R, Nair K, Corboy J, Allen R, Campbell J. Multiple sclerosis prevalence in the United States commercially insured population. *Neurology* 2016;86:1014-1021.
15. Langer-Gould A, Brara S, Beaber B, Zhang J. Incidence of multiple sclerosis in multiple racial and ethnic groups. *Neurology* 2013;80:1734-1739.
16. Langer-Gould A, Zhang J, Chung J, Yeung Y, Waubant E, Yao J. Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children. *Neurology* 2011;77:1143-1148.

17. Ascherio A, Munger K. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Annals Of Neurology* 2007;61:504-513.
18. Islam T, Gauderman W, Cozen W, Mack T. Childhood sun exposure influences risk of multiple sclerosis in monozygotic twins. *Neurology* 2007;69:381-388.
19. Mokry L, Ross S, Ahmad O, Forgetta V, Smith G, Leong A et al. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLOS Medicine* 2015;12:e1001866.
20. Ramagopalan S, Handel A, Giovannoni G, Rutherford Siegel S, Ebers G, Chaplin G. Relationship of UV exposure to prevalence of multiple sclerosis in England. *Neurology* 2011;76:1410-1414.
21. Salzer J, Hallmans G, Nystrom M, Stenlund H, Wadell G, Sundstrom P. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79:2140-2145.
22. Van Der Mei I. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* 2003;327:316-0.
23. Ascherio A, Munger K, White R, Köchert K, Simon K, Polman C et al. Vitamin D as an Early Predictor of Multiple Sclerosis Activity and Progression. *JAMA Neurology* 2014;71:306.
24. Mowry E, Waubant E, McCulloch C, Okuda D, Evangelista A, Lincoln R et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Annals Of Neurology* 2012;72:234-240.

25. Spelman T, Gray O, Trojano M, Petersen T, Izquierdo G, Lugaresi A et al. Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude dependent. *Annals Of Neurology* 2014;76:880-890.
26. Riise T, Nortvedt M, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2003;61:1122-1124.
27. Hernán M, Jick S, Logroscino G, Olek M, Ascherio A, Jick H. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:1461-1465.
28. Manouchehrinia A, Tench C, Maxted J, Bibani R, Britton J, Constantinescu C. Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study. *Brain* 2013;136:2298-2304.
29. Ramanujam R, Hedström A, Manouchehrinia A, Alfredsson L, Olsson T, Bottai M et al. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA Neurology* 2015;72:1117.
30. Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Hashmi K, Abdelrahman N, Stosic M, Dwyer M et al. Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2009;73:504-510.
31. Hedstrom A, Baarnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2009;73:696-701.
32. Huang W, Chen W, Zhang X. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. *Experimental And Therapeutic Medicine* 2017;13:3163-3166.

33. Dendrou C, Fugger L, Friese M. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology* 2015;15:545-558.
34. Van Der Valk P, De Groot C. Staging of multiple sclerosis (MS) lesions: pathology of the time frame of MS. *Neuropathology And Applied Neurobiology* 2000;26:2-10.
35. Mahad D, Trapp B, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2015;14:183-193.
36. Kutzelnigg A, Lucchinetti C, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2705-2712.
37. Milo R, Miller A. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmunity Reviews* 2014;13:518-524.
38. Glass C, Saijo K, Winner B, Marchetto M, Gage F. Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. *Cell* 2010;140:918-934.
39. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nature Reviews Neurology* 2012;8:647-656.
40. Zindler E, Zipp F. Neuronal injury in chronic CNS inflammation. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2010;24:551-562.
41. Traugott U, Reinherz E, Raine C. Multiple sclerosis☆Distribution of T cells, T cell subsets and Ia-positive macrophages in lesions of different ages. *Journal Of Neuroimmunology* 1983;4:201-221.

42. Bitsch A. Acute axonal injury in multiple sclerosis: Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000;123:1174-1183.
43. Mars L, Bauer J, Gross D, Bucciarelli F, Firat H, Hudrisier D et al. CD8 T Cell Responses to Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein-Derived Peptides in Humanized HLA-A*0201-Transgenic Mice. *The Journal Of Immunology* 2007;179:5090-5098.
44. Rice C, Cottrell D, Wilkins A, Scolding N. Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2013;84:1100-1106.
45. Thompson A, Banwell B, Barkhof F, Carroll W, Coetzee T, Comi G et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology* 2018;17:162-173.
46. DasGupta R, Fowler C. Bladder, Bowel and Sexual Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Drugs* 2003;63:153-166.
47. Frohman T, Castro W, Shah A, Courtney A, Ortstadt J, Davis S et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis. *Therapeutic Advances In Neurological Disorders* 2011;4:83-98.
48. Chiaravalloti N, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2008;7:1139-1151.
49. Staff N, Lucchinetti C, Keegan B. Multiple Sclerosis With Predominant, Severe Cognitive Impairment. *Archives Of Neurology* 2009;66.
50. Achiron A. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2003;74:443-446.

51. Deloire M. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2005;76:519-526.
52. Ruet A, Deloire M, Charre-Morin J, Hamel D, Brochet B. Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology* 2013;80:1501-1508.
53. Huijbregts S, Kalkers N, de Sonneville L, de Groot V, Reuling I, Polman C. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology* 2004;63:335-339.
54. Mohr D, Goodkin D, Gatto N, Van Der Wende J. Depression, coping and level of neurological impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 1997;3:254-258.
55. Bronnum-Hansen H. Suicide among Danes with multiple sclerosis. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2005;76:1457-1459.
56. Patten S, Beck C, Williams J, Barbui C, Metz L. Major depression in multiple sclerosis: A population-based perspective. *Neurology* 2003;61:1524-1527.
57. Mohr D, Goodkin D, Gatto N, Van Der Wende J. Depression, coping and level of neurological impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 1997;3:254-258.
58. Patten S, Metz L. Interferon 1a and depression in secondary progressive MS: Data from the SPECTRIMS Trial. *Neurology* 2002;59:744-746.

59. Koch M, Uyttenboogaart M, Polman S, De Keyser J. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia* 2008;49:948-953.
60. Frohman E, Frohman T, Zee D, McColl R, Galetta S. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2005;4:111-121.
61. Attarian H, Brown K, Duntley S, Carter J, Cross A. The Relationship of Sleep Disturbances and Fatigue in Multiple Sclerosis. *Archives Of Neurology* 2004;61:525.
62. Frohman T, Davis S, Beh S, Greenberg B, Remington G, Frohman E. Uhthoff's phenomena in MS—clinical features and pathophysiology. *Nature Reviews Neurology* 2013;9:535-540.
63. Rizzo M, Hadjimichael O, Preiningerova J, Vollmer T. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal* 2004;10:589-595.
64. Trompetto C, Marinelli L, Mori L, Pelosin E, Currà A, Molfetta L et al. Pathophysiology of Spasticity: Implications for Neurorehabilitation. *Biomed Research International* 2014;2014:1-8.
65. Rinker J, Salter A, Walker H, Amara A, Meador W, Cutter G. Prevalence and characteristics of tremor in the NARCOMS multiple sclerosis registry: a cross-sectional survey. *BMJ Open* 2015;5:e006714-e006714.
66. Kanchandani R, Howe J. Lhermitte's sign in multiple sclerosis: a clinical survey and review of the literature. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1982;45:308-312.

67. Frohman E, Zhang H, Dewey R, Hawker K, Racke M, Frohman T. Vertigo in MS: Utility of positional and particle repositioning maneuvers. *Neurology* 2000;55:1566-1569.
68. Balcer L. Optic Neuritis. *New England Journal Of Medicine* 2006;354:1273-1280.
69. Yamout B, Al Khawajah M. Radiologically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis And Related Disorders* 2017;17:234-237.
70. Okuda D, Mowry E, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini S, Goodin D et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2008;72:800-805.
71. Lublin F, Reingold S, Cohen J, Cutter G, Sorensen P, Thompson A et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* 2014;83:278-286.
72. Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Current Opinion In Neurology* 2015;28:193-205.
73. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2009;73:1996-2002.
74. Khaleeli Z, Ciccarelli O, Mizskiel K, Altmann D, Miller D, Thompson A. Lesion enhancement diminishes with time in primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2010;16:317-324.
75. Kurtzke J. Expanded Disability Status Scale. *Psycstests Dataset* 1983.

76. Thompson A, Banwell B, Barkhof F, Carroll W, Coetzee T, Comi G et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology* 2018;17:162-173.
77. Arnold A. Evolving Management of Optic Neuritis and Multiple Sclerosis. *American Journal Of Ophthalmology* 2005;139:1101-1108.
78. Reich D, Lucchinetti C, Calabresi P. Multiple Sclerosis. *New England Journal Of Medicine* 2018;378:169-180.
79. Trojano M, Amato M. Multiple sclerosis in 2017: Progress in multiple sclerosis — from diagnosis to therapy. *Nature Reviews Neurology* 2018;14:72-74.
80. Weinschenker B, O'Brien P, Petterson T, Noseworthy J, Lucchinetti C, Dodick D et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Annals Of Neurology* 1999;46:878-886.
81. Capra R, Cordioli C, Rasia S, Gallo F, Signori A, Sormani M. Assessing long-term prognosis improvement as a consequence of treatment pattern changes in MS. *Multiple Sclerosis Journal* 2017;23:1757-1761.
82. Lizak N, Lugaresi A, Alroughani R, Lechner-Scott J, Slee M, Havrdova E et al. Highly active immunomodulatory therapy ameliorates accumulation of disability in moderately advanced and advanced multiple sclerosis. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2016;88:196-203.
83. La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Of Systematic Reviews* 2014.

84. Kasper L, Reder A. Immunomodulatory activity of interferon-beta. *Annals Of Clinical And Translational Neurology* 2014;1:622-631.
85. Panitch H, Goodin D, Francis G, Chang P, Coyle P, O'Connor P et al. Randomized, comparative study of interferon -1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002;59:1496-1506.
86. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Of Systematic Reviews* 2015.
87. Kalincik T, Brown J, Robertson N, Willis M, Scolding N, Rice C et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *The Lancet Neurology* 2017;16:271-281.
88. Cocco E, Marrosu M. The current role of mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Review Of Neurotherapeutics* 2014;14:607-616.
89. Brandstadter R, Katz Sand I. The use of natalizumab for multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Disease And Treatment* 2017;Volume 13:1691-1702.
90. Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth S. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *International Journal Of Molecular Sciences* 2015;16:16414-16439.
91. Zhang J, Shi S, Zhang Y, Luo J, Xiao Y, Meng L et al. alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Of Systematic Reviews* 2017.

92. Hohlfeld R, Meinl E. Ocrelizumab in multiple sclerosis: markers and mechanisms. *The Lancet Neurology* 2017;16:259-261.
93. La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Of Systematic Reviews* 2016.
94. Minden S, Orav J, Reich P. Depression in multiple sclerosis. *General Hospital Psychiatry* 1987;9:426-434.
95. Sadovnick A, Remick R, Allen J, Swartz E, Yee I, Eisen K et al. Depression and multiple sclerosis. *Neurology* 1996;46:628-632.
96. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2005;11:328-337.
97. Wallin M, Wilken J, Turner A, Williams R, Kane R. Depression and multiple sclerosis: Review of a lethal combination. *The Journal Of Rehabilitation Research And Development* 2006;43:45.
98. Sadovnick A, Eisen K, Ebers G, Paty D. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 1991;41:1193-1193.
99. Feinstein A. An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2002;59:674-678.
100. Cetin K, Johnson K, Ehde D, Kuehn C, Amtmann D, Kraft G. Antidepressant use in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Multiple Sclerosis Journal* 2007;13:1046-1053.

101. Mohr D, Goodkin D, Islar J, Hauser S, Genain C. Treatment of Depression Is Associated With Suppression of Nonspecific and Antigen-Specific TH1 Responses in Multiple Sclerosis. *Archives Of Neurology* 2001;58:1081.
102. Mohr D, Hart S, Julian L, Tasch E. Screening for depression among patients with multiple sclerosis: two questions may be enough. *Multiple Sclerosis Journal* 2007;13:215-219.
103. Foley F, Bedell J, LaRocca N, Scheinberg L, Reznikoff M. Efficacy of stress-inoculation training in coping with multiple sclerosis. *Journal Of Consulting And Clinical Psychology* 1987;55:919-922.
104. Mohr D, Boudewyn A, Goodkin D, Bostrom A, Epstein L. Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *Journal Of Consulting And Clinical Psychology* 2001;69:942-949.
105. Beiske A, Svensson E, Sandanger I, Czujko B, Pedersen E, Aarseth J et al. Depression and anxiety amongst multiple sclerosis patients. *European Journal Of Neurology* 2008;15:239-245.
106. Brochet B. *Neuropsychiatric symptoms of inflammatory demyelinating diseases*. 1st ed. Portugal: Springer; 2015.
107. Bruce A, Arnett P. Longitudinal Study of the Symptom Checklist 90-Revised in Multiple Sclerosis Patients. *The Clinical Neuropsychologist* 2008;22:46-59.

108. Bruce J, Arnett P. Clinical correlates of generalized worry in multiple sclerosis. *Journal Of Clinical And Experimental Neuropsychology* 2009;31:698-705.
109. Poder K, Ghatavi K, Fisk J, Campbell T, Kisely S, Sarty I et al. Social anxiety in a multiple sclerosis clinic population. *Multiple Sclerosis Journal* 2009;15:393-398.
110. Mohr D, Cox D, Merluzzi N. Self-Injection Anxiety Training: a treatment for patients unable to self-inject injectable medications. *Multiple Sclerosis Journal* 2005;11:182-185.
111. Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A, Koutsis G, Papadimitriou G. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: Focus on disorders of mood, affect and behaviour. *International Review Of Psychiatry* 2010;22:14-21.
112. Mitsonis C, Zervas I, Potagas C, Mitropoulos P, Dimopoulos N, Sfagos C et al. Effects of escitalopram on stress-related relapses in women with multiple sclerosis: An open-label, randomized, controlled, one-year follow-up study. *European Neuropsychopharmacology* 2010;20:123-131.
113. Feinstein A. *The clinical neuropsychiatry of multiple sclerosis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009.
114. Keller M. Social Anxiety Disorder Clinical Course and Outcome: Review of Harvard/Brown Anxiety Research Project (HARP) Findings. *J Clin Psychiatry* 2006;67:14-19.
115. Medina-Mora M, Borges G, Lara Munoz C, Benjet C, Blanco Jaimes J, Fleiz Bautista C et al. Prevalencia de trastornos mentales y uso de

servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. *Salud Mental* 2003;26:1-16.

116. Kessler R, Chiu W, Demler O, Walters E. Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives Of General Psychiatry* 2005;62:617.
117. Cramer V, Torgersen S, Kringlen E. Quality of Life and Anxiety Disorders: A Population Study. *The Journal Of Nervous And Mental Disease* 2005;193:196-202.
118. Shields M. Social anxiety disorder - beyond shyness. 1st ed. Catalogue 82-003; 2004.

ANEXOS

ANEXO I. DATOS DEL PACIENTE

DATOS DEL PACIENTE

NOMBRES COMPLETOS: _____

FECHA DE NACIMIENTO: _____ EDAD: _____ CI: _____

GÉNERO: F / M EDUCACIÓN: NINGUNA/ PRIMARIA / SECUNDARIA / SUPERIOR

ESTADO CIVIL: _____ ESTATUS ACTUAL: EMPLEADO /PENSIÓN / NINGUNA/OTRO

HÁBITOS

ALCOHOL: _____

TABACO: _____

AÑO EN EL QUE LE DIAGNOSTICARON EM: _____

MEDICACIÓN QUE RECIBE ACTUALMENTE (DESDE CUANDO LA RECIBE):

TIPO DE EM: _____

EDSS:

ANEXO II. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, el abajo firmante, confirma que (Por favor marque dentro del casillero como corresponda):

1.	He comprendido la información sobre el estudio, la cual fue descrita por los investigadores	<input type="checkbox"/>
2.	Se me dio la oportunidad de hacer preguntas sobre el estudio y mi participación.	<input type="checkbox"/>
3.	Acepto participar de manera voluntaria en el estudio.	<input type="checkbox"/>
4.	Entiendo que puedo retirarme en cualquier momento sin dar razones y que no seré penalizado por retirarme ni cuestionado del por qué me he retirado.	<input type="checkbox"/>
5.	Los procedimientos relacionados con la confidencialidad han sido explicados claramente (p.e. uso de nombres, pseudónimos, anonimación de los datos) a mí.	<input type="checkbox"/>
6.	Si aplica, se me ha explicado y proveído las condiciones de consentimiento para entrevistas, audios, videos u otras formas de recolección de datos.	<input type="checkbox"/>
7.	Se me ha explicado sobre el uso de los datos en investigaciones, publicaciones, intercambio y su archivado.	<input type="checkbox"/>
8.	Entiendo que otros investigadores tendrán acceso a esta información solo si aceptan a preservar la confidencialidad de la misma y si aceptan a las condiciones que he especificado en este formulario.	<input type="checkbox"/>
9.	Marque una de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Me gustaría que se use mi nombre y entiendo que lo que yo haya dicho o escrito como parte de este estudio será usado en reportes, publicaciones y otros fines investigativos, de tal manera que cualquier forma en la que haya contribuido en este estudio será reconocida • No deseo usar mi nombre en este estudio. 	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>
10.	Yo, junto con los investigadores, acepto firmar y fechar esta forma de consentimiento informado.	<input type="checkbox"/>

Participante:

Nombre del participante

Firma

Fecha

Investigadores:

Nombre del investigador

Firma

Fecha

Nombre del investigador

Firma

Fecha

ANEXO III. DASS 21. TEST PARA DEPRESIÓN ANSIEDAD Y ESTRÉS

DASS-21

Por favor lea las siguientes afirmaciones y coloque un círculo alrededor de un número (0, 1, 2, 3) que indica cuánto esta afirmación le aplicó a usted *durante la semana pasada*. No hay respuestas correctas o incorrectas. No tome demasiado tiempo para contestar. |

La escala de calificación es la siguiente:

- 0 No me aplicó
- 1 Me aplicó un poco, o durante parte del tiempo
- 2 Me aplicó bastante, o durante una buena parte del tiempo
- 3 Me aplicó mucho, o la mayor parte del tiempo

1. Me costó mucho relajarme.....	0	1	2	3
2. Me di cuenta que tenía la boca seca	0	1	2	3
3. No podía sentir ningún sentimiento positivo	0	1	2	3
4. Se me hizo difícil respirar	0	1	2	3
5. Se me hizo difícil tomar la iniciativa para hacer cosas	0	1	2	3
6. Reaccioné exageradamente en ciertas situaciones	0	1	2	3
7. Sentí que mis manos temblaban	0	1	2	3
8. Sentí que tenía muchos nervios.....	0	1	2	3
9. Estaba preocupado por situaciones en las cuales podía tener pánico o en las que podría hacer el ridículo	0	1	2	3
10. Sentí que no tenía nada por que vivir	0	1	2	3
11. Noté que me agitaba.....	0	1	2	3
12. Se me hizo difícil relajarme	0	1	2	3
13. Me sentí triste y deprimido	0	1	2	3
14. No toleré nada que no me permitiera continuar con lo que estaba haciendo	0	1	2	3
15. Sentí que estaba al punto de pánico	0	1	2	3
16. No me pude entusiasmar por nada.....	0	1	2	3
17. Sentí que valía muy poco como persona	0	1	2	3
18. Sentí que estaba muy irritable.....	0	1	2	3
19. Sentí los latidos de mi corazón a pesar de no haber hecho ningún esfuerzo físico	0	1	2	3
20. Tuve miedo sin razón	0	1	2	3
21. Sentí que la vida no tenía ningún sentido.....	0	1	2	3

ANEXO IV. SPIN. TEST PARA FOBIA SOCIAL

Inventario de Fobia Social (SPIN)

Por favor indique cuánto le han molestado los siguientes problemas durante la semana pasada. Marque solo una para cada problema y asegúrese de responder todos los ítems.

0 = Para nada 1 = Un poco 2 = Algo 3 = Mucho 4 = Extremadamente/Bastante

1 Le temo a la gente en autoridad.

2 Me sonrojo delante de las personas.

3 Las fiestas y eventos sociales me asustan.

4 Evito hablar con personas que no conozco.

5 Ser criticado me asusta mucho.

6 El miedo de poder pasar vergüenza provoca que evite hacer cosas o que converse con personas.

7 Sudar delante de la gente me causa angustia.

8 Evito ir a fiestas.

9 Evito actividades en las cuales yo soy el centro de atención.

10 Hablar con extraños me asusta.

11 Evito tener que dar discursos.

12 Haría lo que fuera para evitar ser criticado.

13 Tengo palpitaciones cuando estoy cerca de personas.

14 Tengo miedo de hacer cosas cuando las personas tal vez me están observando.

15 Ser avergonzado o verme como tonto está dentro de mis peores miedos.

16 Evito hablar con cualquiera en autoridad.

17 Temblar delante de los demás me es angustioso.

Resultados =



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Jiménez Zambrano Joyce Antonella**, con C.C: # **0924565336** autora del trabajo de titulación: **Asociación entre ansiedad social y otras comorbilidades psiquiátricas en pacientes con esclerosis múltiple. Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Noviembre 2017 - marzo 2018**, previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **10 de septiembre de 2018**

f. _____

Nombre: **Jiménez Zambrano Joyce Antonella**

C.C: **0924565336**

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Asociación entre ansiedad social y otras comorbilidades psiquiátricas en pacientes con esclerosis múltiple. Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Noviembre 2017 - marzo 2018		
AUTORA	Joyce Antonella Jiménez Zambrano		
REVISOR/TUTOR	Xavier Francisco Landívar Varas		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Ciencias Médicas		
CARRERA:	Medicina		
TITULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	10 de septiembre de 2018	No. DE PÁGINAS:	85
ÁREAS TEMÁTICAS:	Psiquiatría, Neurología, Enfermedades autoinmunes		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Esclerosis múltiple, ansiedad, depresión, estrés, fobia social.		

RESUMEN/ABSTRACT: **Antecedentes:** Aunque los estudios han encontrado que las personas con esclerosis múltiple (EM) experimentan tasas relativamente altas de ansiedad y depresión, existen informes limitados sobre la ansiedad social en las personas que viven con esta enfermedad. **Objetivo:** Estimar la prevalencia de síntomas de ansiedad social en individuos con EM y la asociación con características demográficas y clínicas en América Latina. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio observacional, prospectivo, descriptivo y transversal. Se incluyeron pacientes con EM atendidos en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante visitas regulares o hospitalizados durante seis meses desde noviembre de 2017 hasta abril de 2018. Todos los pacientes incluidos completaron un Inventario de Fobia Social (SPIN) y la Escala de Depresión, Ansiedad y Estrés con 21 ítems. Evaluamos la discapacidad neurológica en la EM según las calificaciones de los neurólogos en la Escala de Estado de Discapacidad Expandida (EDSS). Definimos síntomas de ansiedad social clínicamente significativos con un puntaje umbral de SPIN > 19. **Resultados:** Cincuenta y seis pacientes completaron las escalas de ansiedad, depresión y estrés. Solo 48 pacientes proporcionaron datos suficientes para el análisis. La prevalencia de ansiedad social clínicamente significativa fue del 29,2%; 95% IC de 17- 44. De esos pacientes con ansiedad social, el 78.5% tenía ansiedad general, el 71.4% tenía depresión y el 71.4% tenía síntomas de estrés. La gravedad de los síntomas de ansiedad social tuvo una asociación positiva con la ansiedad general, la depresión y el estrés, pero no con las variables Sociodemográficas, la discapacidad neurológica y los subtipos de esclerosis múltiple. **Conclusiones:** Hasta un tercio de los pacientes con EM tienen ansiedad social. Esta condición no está relacionada con la discapacidad neurológica y el subtipo de esclerosis múltiple, pero está asociada con otras comorbilidades psiquiátricas. Estos factores deben considerarse Simultáneamente cuando se evalúan los efectos del tratamiento en esta población.

ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
CONTACTO CON AUTORA:	Teléfono: +593-978671800	E-mail: joyce.jimenez@cu.ucsg.edu.ec
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Dr. Diego Antonio Vásquez Cedeño	
	Teléfono: +593-982742221	
	E-mail: diegoavasquez@gmail.com	
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA		
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):		
Nº. DE CLASIFICACIÓN:		
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):		