

EVALUACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE INTERLEUCINA-6 Y SU POSIBLE
RELACIÓN CON EL DESEMPEÑO COGNITIVO DE PERSONAS CON ESCLEROSIS

Lic. Microb. Daiyé Molinet
Solorz ano



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
QUERÉTARO FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN
BIOMEDICINA**



**EVALUACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE INTERLEUCINA-6 Y SU
RELACIÓN CON EL DESEMPEÑO COGNITIVO DE PERSONAS CON
ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de

Maestra en Ciencias en Biomedicina

Presenta

Lic. Microbiología. Daiyé Molinet Solorzano

Dirigida por

Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez

Santiago de Querétaro, Querétaro., 28 de noviembre de 2024

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



SinDerivadas — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Maestría en Ciencias en Biomedicina



EVALUACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE
 INTERLEUCINA-6 Y SU RELACIÓN CON EL DESEMPEÑO
 COGNITIVO DE PERSONAS
 CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de
 Maestra en Ciencias en Biomedicina

Presenta:

Lic. Microbiología Daiyé Molinet Solorzano

Dirigido por:

Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez

Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez

Presidente

Firma

Dra. María Elena Villagrán Herrera

Secretaria

Firma

Dr. Roberto Augusto Ferriz Martínez

Vocal

Firma

Dr. Nicolás Camacho Calderón

Vocal

Firma

Dr. Arístides Camilo Valdés González

Suplente

Firma

Dr. Rodrigo Miguel González Sánchez
 Director de la Facultad

Dr. Manuel Toledano Alaya
 Director de Investigación y Posgrado

Dedicatoria

Ha sido la época más bonita y difícil de mi vida, con muchos sube y bajas. Con cambios radicales que me han brindado desde una estabilidad increíble hasta los momentos más triviales; pero confieso que no los cambiaría por nada y los volvería a repetir una y otra vez. Quisiera comenzar dedicando estas palabras a todas aquellas personas que me han brindado su apoyo, han aguantado mis quejas, han padecido y gozado junto a mí, a pesar de tanta distancia.

A mis padres, que me han demostrado todo su amor infinito y su apoyo incondicional, y han estado siempre conmigo sin importar la distancia, me han guiado, dejándome saber que confían plenamente en mí. Los adoro.

A mi esposo, por siempre ser mi apoyo, en la distancia y ahora tan cerca, por regalarme los momentos y experiencias más bonitas de la vida.

A mis hermanos Daymara y Jessyht, que casi nunca les digo, pero los amo con todas las fuerzas de mi alma y en este viaje maravilloso, ellos han sido un apoyo emocional importante para mí.

A mis sobrinitos, mis principitos. Erick te amo con la vida y ni toda el agua o tierra en el mundo que nos separe van a acabar el amor tan grande que siento por ti y sabes que me tienes para toda la vida. Gaby, mi pequeñito, tía te ama y aunque sea a distancia, amo formar parte de tu crecimiento.

A mi Tía Patria y mi Tío Ed, muchísimas gracias por siempre estar ahí para todos, por siempre estar para mí. Son de las personas más fantásticas que tengo en mi vida y eso me llena de regocijo. Los quiero muchísimo.

A mi abuelita Nersa (para mí la mejor abuela del mundo) por siempre estar para nosotros, por tu gran fortaleza como el horcón de nuestra familia, por siempre mantenernos unidos. A mi abuelita Esperanza que, aunque hoy no está entre nosotros, sé que desde el cielo siempre me cuida.

A mis amigos que no son muchos, pero son los verdaderos, los de siempre. David, mi hermano, te amo con todo mi corazón, mil gracias por elegirme como tu amiga, por estar en mi vida y por amarme como lo haces. Mickie, gracias por quererme, por nuestras peleas chistosas, por tus memes y tus stickers y por amar a mi

hermano. Amanda, gracias por aguantar mis cambios repentinos de humor, por el apoyo. Nani, gracias por regalarme una familia queretana, por las bellas pláticas y los momentos bonitos que me brindaste, gracias por tenerme como referente para soportar las inclemencias del tiempo. Lau, gracias por el apoyo en mis momentos de soledad acá, por estar para mí en los momentos más difíciles en México. Sarihta y David, gracias por mostrarme lo bonito del amor, que se puede querer con el alma y brindarle al mundo alegría.

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría agradecer a México por recibirme con sus puertas abiertas desde el día número uno y brindarme tantas experiencias

Al Programa de Maestría en Ciencias en Biomedicina de la Universidad Autónoma de Querétaro (UAQ), por la formación y apoyos brindados durante mis estudios de posgrado.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Técnica (CONACYT) por otorgarme la beca para la realización de mis estudios de posgrado (CVU 1179745).

A Fondo de Proyectos Especiales de Rectoría (FOPER) por su apoyo con el financiamiento para la realización de este proyecto (FOPER-2022-FME02815).

A la Asociación sin Mielina que, como cada año, apoya a nuestro laboratorio con muestras y contactos de los pacientes que padecen esclerosis múltiples.

A mi tutora, la Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez por toda su asesoría académica, experimental y personal durante la realización de la maestría y el trabajo de tesis.

A los doctores integrantes del Comité Tutorial:

- Dra. María Elena Villagrán Herrera,
- Dr. Arístides Camilo Valdés González,
- Dr. Roberto Augusto Ferriz Martínez y
- Dr. Nicolás Camacho Calderón

Por su valioso apoyo en este proceso, les agradezco de todo corazón.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	11
1.1. Planteamiento del problema.....	12
1.2. Justificación.....	12
II. ANTECEDENTES.....	13
2.1. Esclerosis múltiple.....	13
2.2. Fisiopatología de la EM.....	13
2.3. Marcadores inflamatorios.....	17
2.3.1. Interleucina-6.....	18
2.4. Deterioro cognitivo.....	20
2.5. Deterioro cognitivo y esclerosis múltiple.....	24
III. HIPÓTESIS.....	26
IV. OBJETIVO GENERAL.....	26
Objetivos específicos.....	26
V. MATERIALES Y MÉTODOS.....	27
5.1. Diseño del estudio y toma de muestras.....	27
5.2. Convocatoria y participantes.....	27
5.2.1. Definición del universo.....	28
5.3. Definición de las unidades de observación.....	28
5.4. Criterios de selección.....	29
a) Criterios de inclusión.....	29
b) Criterios de exclusión.....	29
c) Criterios de eliminación.....	29
5.5. Materiales.....	29
5.6. Equipo.....	30
5.7. Procesamiento de las muestras.....	30
5.7.1. Procedimiento de toma de muestra sanguínea.....	30
5.7.2. Tratamiento del suero.....	31
5.7.3. Determinación de la concentración de citocinas proinflamatoria (IL-6).....	31
5.8. Cuestionarios aplicados.....	32
5.9. Valoración del desempeño cognitivo.....	32
5.10. Análisis estadístico.....	33
VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	34

VII. CONCLUSIONES	47
VIII. REFERENCIAS	48
IX. ANEXOS	57
Anexo 1: Consentimiento informado	57
Anexo 3: Cuestionario sociodemográfico	69
Anexo 4: Criterios de McDonald	72
Anexo 5: Invitación a seminarios y pláticas informativas	74

Abreviaturas y siglas

BHE Barrera hematoencefálica

CMV Citomegalovirus

DNA Ácido desoxirribonucleico

EBNA Antígeno nuclear del virus

EBV Virus de Epstein-Barr

EM Esclerosis múltiple

EMRR Esclerosis múltiple remitente recurrente

HERV Retrovirus endógeno humano

HHV-6 Virus Herpes Humano

HLA Sistema del antígeno leucocitario humano

HSV Varicela zoster

IgG Inmunoglobulina G

IgM Inmunoglobulina M

IL Interleucina

LCR Líquido cefalorraquídeo

SNC Sistema nervioso central

Th1 Células T helper tipo 1

Th17 Células T helper tipo 17

UV Ultravioleta

VCA Antígeno de la cápside viral

VD Vitamina D

VPH Virus del papiloma humano

Resumen

La esclerosis múltiple (EM), una enfermedad inflamatoria crónica, desmielinizante y neurodegenerativa del sistema nervioso central que tiene como consecuencia, la disfunción neurológica. En esta patología existen mecanismos de inflamación, desmielinización, daño axonal, neurodegeneración, gliosis y remielinización. Afecta fundamentalmente a mujeres jóvenes, y su prevalencia ha aumentado en los últimos años. Más de 2,5 millones de personas en el mundo viven con EM, y en México existen más de 20 mil casos (entre 15 y 18 incidencias por cada 100 mil habitantes). Se trata de una enfermedad de etiología desconocida, aunque está considerada de origen multifactorial. Uno de los factores que se puede relacionar con las afectaciones en individuos con EM es el deterioro cognitivo (DC), que no es más que la disminución de las funciones intelectuales. Existe una necesidad de dar seguimiento al estado cognitivo de los pacientes que viven con EM, ya que actualmente solo se les da tratamiento sin apoyar las áreas psicosociales en las cuales manifiestan necesidades para mantener una mejor calidad de vida. Con la finalidad de conocer el estado cognitivo de los participantes, así como su concentración de IL-6 se evaluaron a 20 pacientes mediante la evaluación cognitiva de Montreal (MoCA). A partir de una muestra de sangre se cuantificaron las concentraciones de IL-6 mediante ELISA. En la evaluación se encontró que el 85% de los participantes con EM tuvieron DC y los dominios de mayor afectación fueron: la orientación (97.50 ± 6.11), seguido de la dominación (96.67 ± 10.26) y las habilidades visoespaciales (77.00 ± 25.36). Las concentraciones séricas de IL-6 en personas con DC fue de 1.60 pg/mL y los que no presentaron DC presentaron una concentración de 1.58 pg/mL, estas se consideran elevadas, de acuerdo a los valores de referencia (0.8-1.0 pg/mL). En este estudio se otorgó información importante a los participantes que ya cuentan con seguimiento para mejorar su estado cognitivo. Aún se desconoce la manera en la que la IL-6 se relaciona con los diferentes dominios cognitivos en EM, por lo que es necesario realizar más estudios para dar respuesta a estas interrogantes.

Palabras claves: esclerosis múltiple, interleucina-6 (IL-6), deterioro cognitivo.

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory, demyelinating, and neurodegenerative disease of central nervous system resulting in neurological dysfunction. In this condition there are mechanisms involving inflammation, demyelination, axonal damage, neurodegeneration, gliosis, and remyelination. It primarily affects young women, and its prevalence has been increasing in recent years. More than 2.5 million people worldwide live with MS, with over 20 000 cases reported in Mexico (15 to 18 incidences per 100 000 inhabitants). It is of unknown etiology but considered multifactorial in origin. One of the factors associated with impairments in individuals with MS is cognitive impairment (CI), which refers to decreased intellectual functions. There is a need to monitor the cognitive status of MS patients, as current treatment focuses largely on physical symptoms without addressing the psychosocial areas where patients express needs for improved quality of life. To assess the cognitive status of participants and their IL-6 levels, 20 patients were evaluated using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Blood samples were used to quantify IL-6 concentrations via ELISA. The evaluation found that 85% of participants with MS had CI, with the most affected domains being orientation (97.50 ± 6.11), followed by naming (96.67 ± 10.26), and visuospatial abilities (77.00 ± 25.36). The serum concentrations of IL-6 in individuals with CI were 1.60 pg/mL, while those without CI had concentrations of 1.58 pg/mL. These levels are considered elevated according to reference values (0.8-1.0 pg/mL). This study provided important information to participants already under monitoring to improve their cognitive status. However, the exact relationship between IL-6 and different cognitive domains in MS remains unclear, highlighting the need for further research to address these questions.

Key words: multiple sclerosis, interleukin 6, cognitive impairment.

I. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica, desmielinizante y neurodegenerativa que causa una disfunción neurológica. Esta patología tiene como característica la degradación de la mielina que por lo regular deja cicatrices glóticas, la cual impide cualquier conexión posterior (Cadden *et al.*, 2011). Se trata de una patología que afecta fundamentalmente a adultos jóvenes, con mayor incidencia en mujeres, viéndose aumentada su prevalencia en los últimos años. En total, se plantea que afecta a más de 2,5 millones de personas en el mundo (Mangalam *et al.*, 2017), y en México existen más de 20 mil casos, según la Secretaría de Salud, es decir entre 15 y 18 incidencias por cada 100 mil habitantes. Su etiología es desconocida, sin embargo, se considera de origen multifactorial, donde intervienen tanto factores genéticos como ambientales. Dentro de los factores ambientales causantes de la EM se ha demostrado su relación con la exposición al virus Epstein-Barr, el consumo de sustancias tóxicas como el tabaco, el déficit de vitamina D o vivir en latitudes con menor incidencia de la luz solar (Cadden *et al.*, 2011). El aumento de factores proinflamatorios contribuye a mayor número de brotes o cuadros agudos de la enfermedad, que corresponden a la destrucción activa de las vainas de mielina. Lo anterior causa una serie de síntomas, que pueden ir desde falta de coordinación y equilibrio, debilidad muscular, entumecimiento, dificultad para memorizar hasta el deterioro cognitivo, donde también se afecta al desempeño cognitivo de las personas que la padecen. Uno de los principales factores que contribuyen a mayor activación inmunitaria en estos pacientes, es el aumento en las concentraciones de IL-6. Por lo tanto, es importante evaluar el estado cognitivo y las concentraciones de IL-6 para conocer si un incremento en esta interleucina se relaciona con mayor deterioro cognitivo en las personas que viven con EM.

1.1. Planteamiento del problema

Debido al papel que juega la IL-6 en los procesos inflamatorios, resulta de gran relevancia evaluar en participantes con EM su concentración, lo cual permitirá conocer el impacto que tiene en esta patología, contribuyendo al estado proinflamatorio y a la exacerbación de pérdida de mielina asociada a la disminución de funciones cognitivas. Así mismo se permitirá proponer posibles estrategias para mejorar la calidad de vida de las personas que padecen de esta enfermedad.

1.2. Justificación

La EM es una enfermedad autoinmune, se caracteriza por la inflamación y destrucción de la sustancia blanca, presencia de placas desmielinizantes que comprometen al SNC lo que causa degeneración progresiva en las personas que la padecen. Un factor que contribuye a este proceso inflamatorio es la IL-6, la cual incluye a una familia de proteínas que interviene en las funciones metabólicas e inmunológicas y el desarrollo neurológico. La IL-6 paradójicamente, presenta funciones efectoras de tipo antiinflamatorio y/o proinflamatorio sobre múltiples sistemas dependiendo del microambiente circulante. Diversos estímulos como otras citocinas proinflamatorias, infecciones virales o traumatismos desencadenan la producción de IL-6. La determinación de las concentraciones de IL-6 y su asociación con el desempeño cognitivo nos permitirá identificar qué tanto podrían estar interrelacionados estos factores con el proceso inflamatorio que ocurre en la EM, lo cual es de gran importancia, ya que este es un factor que exagera que haya más desmielinización, o sea, a mayor concentración de citocinas inflamatorias, mayor activación del sistema inmunitario.

II. ANTECEDENTES

2.1. Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad multifactorial autoinmune neurodegenerativa, incurable, que causa lesiones inflamatorias crónicas a nivel del SNC afectando la materia gris y blanca. Se caracteriza por la pérdida progresiva de la vaina de mielina con eventual degeneración axonal, irreversible en algunos pacientes. Se manifiesta clínicamente con recaídas y remisiones espontáneas, que puede culminar en incapacidad motora y/o cognitiva permanentes en los adultos jóvenes que la padecen. Al igual que otras enfermedades autoinmunes, la EM presenta dimorfismo sexual (Ying-Chung Chen. *et al.*, 2012), siendo tres de cada cuatro personas del sexo femenino (Cadden *et al.*, 2011). La condición tiene una presentación heterogénea, que puede incluir alteraciones sensoriales y visuales. Es una enfermedad de etiología compleja y diversa, lo que hace difícil su diagnóstico, confundiendo en numerosas ocasiones con otras patologías. Su diagnóstico primario se realiza fundamentalmente con base en el cuadro clínico del paciente, detectándose un conjunto de síntomas que hace sospechar de esta enfermedad. Los síntomas pueden ser la falta de coordinación y equilibrio, debilidad muscular, dificultad para memorizar, entumecimiento, pinchazos, sensación de debilidad muscular, pérdida de sensibilidad en las extremidades.

2.2. Fisiopatología de la EM

Tras la activación de la microglía, astrocitos y células endoteliales se produce una elevada cantidad de citocinas proinflamatorias. Esta inflamación está mediada fundamentalmente por células T colaboradoras (helper, por su término en inglés) tipo 1 (Th1) y tipo 17 (Th17) al inicio de la enfermedad, lo cual condiciona a la posterior producción de autoanticuerpos. Las células Th17 se caracterizan por la producción de la citocina proinflamatoria IL-17, que tiene la capacidad de dañar la barrera hematoencefálica (BHE). Se expresan receptores HLA clase II en sus células presentadoras de antígeno, los cuales son reconocidos erróneamente por las células T como un agente foráneo (antígeno), segmento similar a la proteína básica de mielina. Todo ello desencadena una cascada inflamatoria anormal forjándose de esta manera un estado autoinmunitario (Cadden *et al.*, 2011). La recepción del antígeno

por células T genéticamente determinadas produce una auto-activación de las células CD4+ contra la proteína básica de la mielina o sus metabolitos, ocasionando liberación de citocinas proinflamatorias: IL-23, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), linfotoxina (LT)- α , interferón-gamma (IFN- γ), entre otros. También se secretan quimiocinas de regulación por activación expresada y secretada por los linfocitos T, proteína inducida por IFN- γ e IL-8, que reclutan más componentes inmunológicos incluyendo otras células y reacciones moleculares.

Probablemente, el proceso inmunológico que ocurre en la EM es una consecuencia y no la causa, la cual pudiera ser única y de naturaleza infecciosa; el agente causal puede ser raro o muy frecuente, pero ejercería diferentes efectos biológicos en los individuos predispuestos. Por los conocimientos adquiridos mediante los estudios epidemiológicos, se han generado dos hipótesis referentes a algunas causas de la EM, que no se excluyen mutuamente, sino que se complementan, lo que se muestra en la siguiente tabla (1).

Tabla 1. Las hipótesis de causas probables de la EM.

Hipótesis ambiental	Hipótesis genética
La prevalencia se modifica en dependencia de la latitud.	Algunos grupos étnicos son resistentes
La incidencia cambia en cortos períodos de tiempo, lo que se explica mejor por la causa de una alteración ambiental que genética.	Existe una asociación con los antecedentes escandinavos.
Se han descrito focos y epidemias.	La recurrencia empírica entre hermanos aumenta por un factor de 10-50.

La susceptibilidad a la EM puede modificarse en las edades críticas, en particular en torno a la pubertad	La concordancia entre gemelos monocigóticos es del 40%, frente al 4% en gemelos dicigóticos.
La susceptibilidad en la descendencia de los emigrantes difiere de la de sus progenitores.	Asociación con ciertos genotipos HLA, fundamentalmente DR15, en población de origen caucásico.

Modificado de Libro de Esclerosis Múltiple 2da edición (2005).

A pesar de las evidencias genéticas y ambientales, no se conoce que la enfermedad presente una causa específica, son muchos los factores ambientales que se han propuesto. Se ha descrito que una mayor latitud se correlaciona con una mayor incidencia, prevalencia y mortalidad de la EM, debido a la exposición a los rayos del sol. Por ejemplo, se ha documentado que en países europeos ubicados más lejos del ecuador existe una mayor prevalencia de EM. Aun cuando una exposición prolongada, repetida y continua a la luz UV trae como consecuencia modificaciones en el DNA, éstas pueden repararse de forma natural por mecanismos celulares de escisión de nucleótidos y de escisión de bases; en cambio una baja exposición afectaría la síntesis de algunas biomoléculas de gran importancia. Se conoce que para la síntesis de la vitamina D (VD) se necesita de la luz UV proveniente del sol, específicamente de los rayos UVB (longitud de onda: 280-320 nm). En las poblaciones que viven geográficamente en el paralelo 40 norte y paralelo 40 sur la intensidad de la luz solar es menor, por alrededor de 4 meses al año, lo cual influye en la síntesis de esta vitamina (Sassi *et al.*, 2018). Otro factor asociado a la incidencia de la luz UV, es el nivel sérico de VD (Pierrot-Deseilligny & Souberbielle, 2010). En diversos estudios se ha demostrado que la VD ejerce diferentes efectos en el sistema inmune: acción inmunorreguladora; aumenta la proliferación de los linfocitos y disminuye la producción de citocinas proinflamatorias al suprimir el sistema inmunitario innato y el adaptativo. Lo anterior debido a que las células inmunitarias tienen la capacidad de expresar el receptor de la VD. Para su síntesis *in vivo*, la VD requiere la exposición de la piel a la luz UVB para contribuir a una ruta de metabolismo mediada principalmente por enzimas de la superfamilia del citocromo P450 (Smolders *et al.*, 2019). Por lo tanto,

una disminución en estas concentraciones de VD puede traer consigo el desarrollo de diferentes enfermedades autoinmunitarias. Se cree que esto se debe a una desregulación de la respuesta inmunitaria que favorece un fenotipo proinflamatorio. Los pacientes con EM remitente recurrente (EMRR) han demostrado hipovitaminosis D, especialmente en el transcurso de los meses de invierno y en toda la duración de sus recaídas. Adicionalmente, algunos estudios han demostrado que la VD ejerce un efecto que estimula el metabolismo de lípidos, reportándose una prevalencia del 30% en personas con alteraciones en el perfil lipídico (Hernández-Ledesma *et. al.*, 2020). Lo anterior debido a que el metabolismo de la etanolamina, la serina y el inositol-glicerofosfato, lípidos que se ven afectados de manera característica en la sustancia blanca de pacientes con EM, y se eleva por estimulación de la VD. Se cree que estos cambios en las concentraciones de lípidos pueden estar relacionados con alteraciones estructurales en la mielina.

También se ha propuesto la hipótesis de una etiología viral para las personas con EM. Los virus que se han asociado con la enfermedad son de la familia *Herpesviridae*: Epstein-Barr (EBV), Herpes simplex (HSV), Varicela-zóster (VZV), virus Herpes Humano (HHV-6), Citomegalovirus (CMV) y retrovirus endógeno humano (HERV). La carga viral de EBV puede ser predictiva del riesgo de padecer EM, además existen antecedentes de infección tardía por este virus en pacientes que posteriormente desarrollan EM. EL EBV se transmite en humanos a través de las secreciones orales, se replica en la orofaringe e infecta a los linfocitos B de memoria. El daño causado por EBV al SNC ha sido sustentado con los hallazgos de células T CD8+ en el líquido cefalorraquídeo (LCR) específicas para el virus y el ADN de este en el cerebro de pacientes con EM. Tras la infección se produce una respuesta inmune tanto humoral (linfocitos B) como celular (linfocitos T), frente al microorganismo. Esta respuesta humoral frente al virus tiene dos fases, durante la fase aguda se producen anticuerpos, IgM e IgG frente al antígeno de la cápside viral (VCA) y frente al antígeno nuclear del virus (EBNA); después, en la fase de latencia, se pueden detectar IgG anti-VCA e IgG anti-EBNA en el plasma del paciente. Otras observaciones, aunque controversiales, sugieren la exposición a vacunas, específicamente contra hepatitis B y contra el virus del papiloma humano (VPH). Además, se ha reportado que las

mujeres que han presentado infecciones por *Helicobacter pylori* y pacientes con infestación por helmintos (Correale & Farez, 2011) podrían tener efectos protectores contra EM, debido a la capacidad inmunomoduladora de estos microorganismos. Este es un factor que, asociado con otros, como la exposición al humo de tabaco, podría aumentar dos veces más el riesgo de desarrollar EM si el tiempo de exposición es igual o mayor a 10 años (Langer-Gould *et. al.*, 2014) causando mayor inflamación en pacientes con EM. Precisamente los pacientes sufren brotes y es en estos momentos donde la inflamación tiende a aumentar, ya que las interleucinas activan más el sistema inmunitario, provocando degradación de la mielina y posterior deterioro axonal. Entre estas interleucinas se encuentra la IL-6 como uno de los principales biomarcadores inflamatorios. Los diferentes daños causados por los factores que producen las células del sistema inmune en las primeras etapas de la enfermedad van a ser un determinante de la discapacidad en etapas más avanzadas.

2.3. Marcadores inflamatorios

Las citocinas desempeñan un papel clave en el proceso inflamatorio que es definido por el balance entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Entre las citocinas proinflamatorias destacan las quimiocinas, grupo de péptidos de bajo peso molecular entre los que se encuentra la IL-8, que están implicados en la quimiotaxis y en la activación de los distintos tipos celulares que participan en la inflamación. Otras interleucinas como la IL-1 y el TNF- α tienen un efecto sinérgico sobre la inflamación, que también se promueve por el IFN- γ a través del aumento del TNF- α . Existen numerosas citocinas antiinflamatorias, entre las que destacan la IL-10, el IL-1ra (receptor del antagonista de la IL-1) y los receptores solubles de la IL-1 (p68) y del TNF (p55 y p75). Por su lado, la IL-6 tiene a la vez propiedades proinflamatorias (es uno de los principales inductores de las proteínas de fase aguda) y antiinflamatorias, y en este sentido es capaz de promover la síntesis de IL-1ra y de los receptores solubles del TNF.

El papel de las citocinas proinflamatorias es de gran relevancia, ya que se ha documentado que, en enfermedades autoinmunitarias, como la EM, las citocinas desencadenan la sintomatología y características clínicas de la enfermedad.

2.3.1. Interleucina-6

Se conoce que la interleucina-6 (IL-6) es una citocina pleiotrópica, α -helicoidal, fosforilada de aproximadamente 22-28 kDa y variablemente glicosilada. Ejerce funciones importantes en la fase aguda, la inflamación, la hematopoyesis, el metabolismo óseo y la progresión del cáncer. Es segregada por macrófagos, células endoteliales, células T y fibroblastos. Codificada por el brazo P en el cromosoma 7 (7p15.3, 15.3), la inducción de su liberación está mediada por IL-1 y aumenta con respuesta a TNF- α . La IL-6 humana tiene 183 aminoácidos (aa), con una similitud de 39 % con la IL-6 de ratón y rata (Rose-John, 2018).

El empalme alternativo genera varias isoformas con deleciones internas, algunas de las cuales exhiben propiedades antagónicas. Se conoce que las células que expresan IL-6 contienen células T CD8+, fibroblastos, sinoviocitos, adipocitos, osteoblastos, megacariocitos, células endoteliales, neuronas simpáticas, neuronas de la corteza cerebral, células cromafines de la médula suprarrenal, células pigmentarias de la retina, mastocitos, queratinocitos, células de Langerhans, astrocitos fetales y adultos, neutrófilos, monocitos, eosinófilos, células epiteliales del colon, células B y células beta de los islotes pancreáticos (Rose-John, 2018)

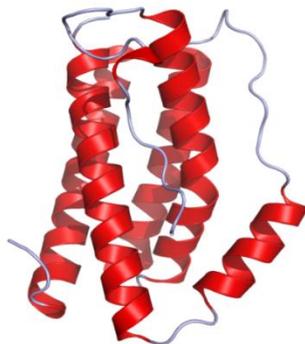


Figura 1. Estructura de la IL-6 (Kimura y Kishimoto, 2010)

La producción de IL-6 generalmente se relaciona con la activación celular y se mantiene bajo control mediante glucocorticoides, catecolaminas y esteroides sexuales secundarios. La IL-6 circulante a niveles normales en humanos está en el rango de 1 pg/mL, y su variación puede estar debida al ciclo menstrual, elevaciones modestas en ciertos tipos de cáncer y grandes elevaciones después de la cirugía. En estudios realizados en población europea con EM, se han podido obtener los valores de referencia de IL-6, se conoce que para personas “sanas” que no padecen la

enfermedad, los niveles séricos de IL-6 se encuentran en 0.8 ± 0.1 pg/mL, mientras que para los pacientes con EM en estas poblaciones, se encontraron valores de concentraciones séricas de IL-6 de 3.66 ± 4.1 pg/mL (García-Martínez *et al.*, 2019)

La señalización es estimulada por la IL-6 a través del complejo receptor heterodimérico de la superficie celular, compuesto por una subunidad de unión a ligandos (IL-6 R α) y una subunidad de transducción de señales (gp130). IL-6 se une a IL-6 R α , desencadenando la asociación de IL-6 R α con gp130 y dimerización de gp130 (Kimura y Kishimoto, 2010). Las IL-6 R α en formas solubles se forman tanto por empalme alternativo como por escisión proteolítica. En el mecanismo de transeñalización, los complejos de IL-6 e IL-6 R α solubles inducen respuestas de células que expresan gp130 que carecen de IL-6 R α en la superficie celular. La transeñalización permite que una gran variedad de células responda a la IL-6, al ser la expresión de gp130 es ubicua, mientras que la de IL-6 R α está predominantemente restringida a hepatocitos, monocitos y linfocitos en reposo (Rose-John, 2018). Las formas de empalme solubles de gp130 bloquean la transeñalización de IL-6/IL-6 R α pero no de otras citoquinas que usan gp130 como co-receptor. IL-6, junto con TNF- α e IL-1, impulsa la respuesta inflamatoria aguda. Siendo la IL-6 casi la única responsable de la fiebre y la respuesta de fase aguda en el hígado, y es imprescindible en la transición de la inflamación aguda a la inmunidad adquirida o la enfermedad inflamatoria crónica. Cuando no está regulado, contribuye a la inflamación crónica en condiciones como la obesidad, la resistencia a la insulina, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis y la sepsis.

Además, se sabe que la IL-6 modula la resorción ósea y es una importante efectora de la destrucción inflamatoria de las articulaciones en la artritis reumatoide a través de su promoción del desarrollo y la actividad de las células Th17. Se reveló en un estudio anterior que los monocitos proinflamatorios que secretan IL-6 en pacientes con EM son más que en controles sanos. Se demostró que existe un elevado porcentaje de estos monocitos secretores y se correlaciona con la actividad y la progresión de la enfermedad (Hasse y Linker, 2021). Evidencias recientes plantean que la IL-6 promueve el desarrollo de IL-17, la cual ayuda al reclutamiento de otras células del propio sistema inmune en los tejidos periféricos, ejerciendo un marcado

efecto en la patogenia de enfermedades autoinmunes como la EM. Se conoce, además que, en el SNC, la IL-6 es de gran importancia en la fisiopatología de la nocicepción y del dolor, al ser uno de los estimulantes del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. La IL-6 está involucrada con algunos fenómenos asociados con sepsis grave y otras enfermedades críticas, como alteración del estado mental y fatiga, resistencia a la insulina, problemas cardíacos, atrofia muscular esquelética, y caquexia del cáncer (Saavedra Ramírez *et al.*, 2011). Esto evidencia la marcada importancia de la IL-6 en procesos relacionados con el desarrollo neurológico y con la aparición de algunas enfermedades neurodegenerativas.

2.4. Deterioro cognitivo

La cognición se define como la función de varias vías neuronales involucradas en el procesamiento de información en el cerebro, incluidos varios dominios cognitivos correlacionados e interdependientes, como la función ejecutiva, la función perceptivo-motora, el lenguaje, el aprendizaje y la memoria, la atención compleja y la cognición social, (DSM-5). El deterioro de dominios individuales puede causar disfunción del rendimiento cognitivo global.

Aunque el deterioro de la función cognitiva ocurre en diferentes enfermedades neurológicas, los síndromes clínicos, el grado de disfunción y la discapacidad relacionada dependen de la participación de diferentes estructuras cerebrales (corticales o subcorticales), la extensión del daño neuronal o el número de dominios afectados, y la reserva cognitiva previa y el rendimiento del paciente. En la EM, como enfermedad heterogénea, todas las características antes mencionadas hacen que sea aún más difícil estudiar la cognición como una manifestación única de la enfermedad (Islas & Ciampi 2019).

Es conocido que el deterioro cognitivo se define como un síndrome clínico, que trae como consecuencia la pérdida de algunas funciones mentales de la conducta, afectando así la memoria, orientación, comprensión, juicio, lenguaje, reconocimiento visual y personalidad en general. Se ha considerado como un estado intermedio entre un nivel normal de cognición y capacidad para recordar, pensar y tomar decisiones; con algunas habilidades aún funcionales en adultos de la tercera edad (Benavides-

Caro, 2017). Además, este síndrome es una variación en muchas de las funciones mentales superiores, generalmente multifactorial como depresión, dificultad visual y auditiva, hipotiroidismo, entre otros. Por lo que es imprescindible realizar una evaluación integral para determinar si el individuo padece algún trastorno neurocognitivo. La demencia y el deterioro cognitivo son conceptos que a menudo tienden a confundirse, el grado de afectación en la alteración de la funcionalidad es donde se diferencian, empleándose en la actualidad el término deterioro cognitivo leve, para referirse a los individuos que presentan deterioro en las pruebas neuropsicológicas. Además, se emplea para reconocer la transición entre el envejecimiento normal y la demencia en etapas tempranas (CENETEC, 2022).

La clasificación del deterioro cognitivo leve se realiza de acuerdo con la alteración o no de la memoria acompañada de otro dominio cognitivo:

- a) El deterioro cognitivo amnésico de dominio único.
- b) El deterioro cognitivo amnésico de múltiples dominios.
- c) El deterioro cognitivo no amnésico de dominio único.
- d) El deterioro cognitivo no amnésico de múltiples dominios.

La afectación del número de dominios y el fenotipo amnésico/no-amnésico, ayudan a comprender la gravedad de la enfermedad y la probabilidad de progresión hacia la demencia, que actualmente se le conoce como trastorno neurocognitivo mayor. Se ha visto que en las personas que tienen afectación en varios dominios tienden a tener una mayor probabilidad de padecer trastorno neurocognitivo mayor (Roberts y Knopman, 2013).

Se ha observado, en algunos pacientes, que el deterioro cognitivo puede ser reversible; no obstante, estas personas tienden a tener una mayor probabilidad de progresión de este síndrome clínico. Al presentar esta reversibilidad, pueden tener algún grado de patología subyacente (Koepsell y Monsell., 2012). Algunos factores asociados a esta reversibilidad para tener en cuenta son: la edad, el sexo masculino, deterioro cognitivo de un solo dominio, alto puntaje en la prueba MMSE, la ausencia de fármacos y de abuso de alcohol y la alta escolaridad (Han *et al.*, 2012).

Estudios previos muestran que la incidencia para deterioro cognitivo fue de 13.9% entre individuos mayores a 71 años en población estadounidense (Plassman *et al.*, 2017). Sin embargo, es complicado determinar la prevalencia y la incidencia de la enfermedad debido a las variaciones en los resultados de diferentes estudios. Los criterios que se emplean en cada estudio varían dependiendo del tamaño de la muestra, los criterios para el diagnóstico de deterioro cognitivo, diferencias en el puntaje máximo en las pruebas cognitivas y en la duración del seguimiento de los puntos finales (Roberts y Knopman, 2013). La mayoría de los estudios, muestran tasas por cada 1000 personas por año, otros estudios muestran el porcentaje de individuos que ha progresado de deterioro cognitivo a la cognición normal, por lo que esto complica la comparación entre estudios (Roberts y Knopman, 2013).

En Latinoamérica se han reportado tasas de prevalencia que oscilan entre 3-6% como Uruguay (4.03%), Chile (5.96%) y Brasil (3.42%) (Herrera *et al.*, 1997; Ketzoian *et al.*, 1997; Quiroga *et al.*, 1997). Hasta el momento no hay suficientes estudios que determinen la prevalencia del deterioro cognitivo en la población mexicana. Un estudio realizado en 2007 por Mejía-Arango *et al.*, señala que, en una población de 4183 sujetos adultos de 65 años, el 7% presentaban deterioro cognitivo (Mejía-Arango *et al.*, 2007). En otro estudio realizado en la Ciudad de México, la prevalencia fue de 4.7%, mientras que en un estudio realizado en Jalisco se reportó una prevalencia de 3.3 por cada mil habitantes (Juárez-Cedillo *et al.*, 2012).

Como se conoce que existe tanta variabilidad en las tasas de prevalencia, incidencia y progresión de la enfermedad, debido a que el deterioro cognitivo no es homogéneo entre individuos, es importante desarrollar criterios estandarizados para el diagnóstico de la enfermedad que sean altamente confiables, rentables y de fácil manejo (Roberts y Knopman, 2013).

Un tema que ha adquirido importancia es la prevención del deterioro cognitivo, principalmente en la población de la tercera edad. Algunos estudios epidemiológicos mencionan que llevar una dieta balanceada, realizar ejercicio físico frecuente, la actividad mental, controlar los factores de riesgo cardiovascular, los tratamientos

terapéuticos y no terapéuticos pueden reducir el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo (Andrade y Radhakrishnan, 2019).

Los criterios que han causado mayor impacto y seguimiento son los establecidos por Petersen *et al.*, 2009, los cuales son: quejas de la memoria (por parte de un tercero), fallas de la memoria, habilidades cognitivas normales en dominios diferentes a la memoria, no hay afectación en su vida diaria y no presenta demencia. En ocasiones, se puede emplear como una prueba inicial si se sospecha que la persona presenta deterioro cognitivo, la prueba Examen Mínimo del Estado Mental (MMSE, por sus siglas en inglés). Su aplicación lleva menos de 10 min e identifica trastornos de la memoria y el deterioro cognitivo. Es importante que el resultado sea controlado por la escolaridad de los pacientes. Con una media para normalidad de 24 puntos o más para individuos con 5 a 8 años de escolaridad y de 22 puntos para los que tienen de 0 a 4 años de escolaridad. Esta prueba es útil para sospechar si hay deterioro cognitivo, sin embargo, no es un diagnóstico definitivo. Se deben realizar más pruebas en el individuo para determinar el diagnóstico. Es necesario que el individuo no padezca de delirios, alteraciones metabólicas o comorbilidad que pudiera alterar su estado de percepción sensorial o de alerta (CENETEC., 2022). La desventaja de emplear la prueba MMSE es su intervalo de rendimiento dinámico limitado para individuos normales, lo que puede aumentar la probabilidad de que la puntuación de personas en etapa pre-demencia se encuentre dentro del intervalo normal. La baja sensibilidad de la prueba para determinar el deterioro cognitivo ha sido descrita y esto es debido a la falta de complejidad y de ítems de función ejecutiva (Spencer *et al.*, 2023). Actualmente, se ha empleado la prueba cognitiva de Montreal (MoCA, por sus siglas en inglés), esta prueba incluye función ejecutiva, lenguaje de alto nivel, procesamiento visual-espacial. El contenido más difícil en la prueba MoCA puede aumentar su sensibilidad en la detección de síntomas tempranos cuando el puntaje máximo para deterioro cognitivo es 30. Se recomienda emplear otra prueba de escala funcional como el Cuestionario de Actividad Funcional (FAQ, por sus siglas en inglés) (Nasreddine *et al.*, 2015).

Además de las pruebas antes mencionadas, para llevar a cabo un diagnóstico completo, es común el uso de técnicas de imagen para determinar alguna anomalía

en la estructura del cerebro (resonancia magnética), la acumulación de la proteína β -amiloide *in vivo* empleando la tomografía de emisión de positrones 11C-Pittsburgh Compuesto-b (PiB-PET, por sus siglas en inglés), la densidad plaquetaria empleando Florbetapir B18, y el uso de fluorodeoxiglucosa (FDG) para determinar el hipermetabolismo cerebral, han aportado grandes avances en cuanto al entendimiento de los marcadores de diagnóstico y pronóstico para el avance del deterioro cognitivo (Roberts y Knopman, 2013).

La depresión, las elevadas concentraciones séricas de IL-6 y el hipotiroidismo, son factores que las personas con deterioro cognitivo potencialmente reversible padecen, por lo que se recomienda realizar el diagnóstico diferencial e incluir biometría hemática completa, perfil tiroideo, química sanguínea, electrolitos séricos, determinación de las concentraciones de IL-6 y serología para sífilis, además en los pacientes que presentan síntomas depresivos, el médico debe realizar una evaluación del estado cognitivo y el estado de ánimo con escalas como la de Hamilton (CENETEC, 2022).

Los factores de riesgo que pueden desencadenar el deterioro cognitivo son edad avanzada, antecedentes familiares, trauma craneoencefálico con pérdida de conciencia, alteraciones en vasos sanguíneos, diabetes mellitus, depresión, esquizofrenia, psicosis, infecciones del sistema nervioso, abuso de sustancias, evento vascular cerebral, delirio postoperatorio, cardiopatía isquémica, aterosclerosis, algunos tipos de cáncer y enfermedad de Parkinson, EM (CENETEC, 2022). En el caso de la EM, al ser una enfermedad desmielinizante, autoinmunitaria, con episodios frecuentes de inflamación elevada, contribuye a que el deterioro se presente de manera más acelerada, lo cual hace a esta población vulnerable a padecer deterioro cognitivo en edades más tempranas.

2.5. Deterioro cognitivo y esclerosis múltiple

En pacientes con EM se conoce que las fallas cognitivas ascienden de un 43-65%. En la mayoría de estos casos el grado de estas fallas es proporcional al deterioro neurológico y las afectaciones en las estructuras morfológicas del SNC (Amato *et. al.*, 2001). Los pacientes que presentan la enfermedad tipo crónica progresiva, es más

probable que su funcionamiento cognitivo sea más vulnerable, que en algunos pacientes que solo cursan remisiones y exacerbaciones. Al igual que en personas que no padecen la enfermedad, los pacientes con EM muestran una serie de fallas en varios dominios de función cognitiva, entre los que podemos encontrar memoria reciente, la velocidad en procesar la información, atención y percepción viso espacial (Macías Islas y Ciampi, 2019). Estas dificultades en los pacientes con EM están presentes desde el inicio de sus síntomas, y precisamente el procesamiento de la información es la más marcada, dada por la interrupción de la comunicación dentro de las redes corticales a gran escala, trayendo como consecuencia un daño en la sustancia blanca, lo que puede contribuir a un defecto cognitivo en las etapas tempranas de la enfermedad. Por esto es de gran ayuda realizarles a estos pacientes evaluaciones neurológicas de rutina confiable como El Montreal Cognitive Assessment (MoCA, Evaluación Cognitiva de Montreal), es un instrumento elaborado como método de cribado de deterioro cognitivo con buenos resultados y ha demostrado buena especificidad y sensibilidad; ha sido traducido y adaptado a diferentes idiomas y validado en población de habla española. Además, está siendo utilizado para la detección de deterioro cognitivo en enfermedades neurodegenerativas y, en este sentido, varios estudios han demostrado que es una herramienta superior.

III. HIPÓTESIS

La concentración elevada de IL-6 contribuye al estado proinflamatorio y puede ser más frecuente cuando el desempeño cognitivo de personas con EM es menor.

IV. OBJETIVO GENERAL

Determinar las concentraciones séricas de IL-6 y su posible relación con el desempeño cognitivo de personas con esclerosis múltiple.

Objetivos específicos

1. Evaluar la concentración sérica de IL-6 en personas con EM.
2. Evaluar el desempeño cognitivo de los participantes.
3. Analizar la relación entre la concentración sérica de IL-6 de los participantes y su desempeño cognitivo.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño del estudio y toma de muestras

Se evaluaron los parámetros de bioquímica sanguínea, biometría hemática, la concentración sérica de IL-6, el desempeño cognitivo, la composición corporal, de 20 participantes diagnosticados con EM, el muestreo se realizó por conveniencia. Se realizó un estudio de tipo observacional en el que participaron mujeres y hombres diagnosticados con EM según los criterios habituales por un neurólogo y participantes sanos (mujeres y hombres). Se consideraron como sanos desde el punto de vista general a todo sujeto sin signo ni síntoma alguno relacionado con infecciones agudas o enfermedades crónicas no transmisibles, normo-peso, a estos sujetos se les realizará una vigilancia y pruebas diagnósticas de laboratorio para detectar cualquier alteración en sus parámetros.

5.2. Convocatoria y participantes

Los pacientes fueron convocados vía telefónica, redes sociales, con la Asociación Sin Mielina A.C., en instituciones de salud pública y privada del estado de Querétaro, con el apoyo de neurólogos, y la selección de la muestra fue por conveniencia. Se invitaron a los participantes a seminarios y pláticas informativas (Anexo 5) por videoconferencia (si mejora la situación de pandemia, en el auditorio de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro). Con estas pláticas se les brindó la información necesaria para dar a conocer la justificación, objetivos, procedimientos, riesgos, molestias, productos y ventajas que generó el estudio. Las personas que aceptaron participar en el proyecto y que cumplieron satisfactoriamente con los criterios de selección establecidos en la sección siguiente, confirmaron su participación mediante la firma del consentimiento informado, se incluyeron en este proyecto (Anexo 1). Así mismo se incluyó un formato en caso de que el participante decidiera retirarse del proyecto (Anexo 2). De la misma manera, al término de las evaluaciones y análisis de resultados, se realizaron pláticas (dependiendo del estado de la pandemia, por videoconferencia o presenciales) para informarles de sus resultados, y se brindó recomendación profesional de acuerdo con su estado.

Participaron sujetos controles, de preferencia pareados en edad y sexo con los pacientes con esclerosis múltiple del proyecto. Los participantes del grupo control cumplieron con los mismos criterios que los pacientes con EM, pero sin presentar esta u otra enfermedad crónica no transmisible o infecciones agudas. Posteriormente se establecieron citas para la entrevista con cada participante. Durante esta entrevista se realizó su historia clínica (Anexo 3), un cuestionario sociodemográfico (Anexo 4) y la aplicación de la evaluación de desempeño cognitivo (MoCA) (Anexo 5) los cuales fueron aplicados por la M. en C. Jocelyn Moreno Camacho. Las muestras de sangre fueron tomadas por la Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez, TLC. Eida Mora Pérez, Dra. Ma. Elena Villagrán Herrera, Lic. en Microbiología Daiyé Molinet Solorzano.

Los datos obtenidos se ingresaron a una base de datos, de acceso restringido y confidencial, para su análisis.

5.2.1. Definición del universo.

Pacientes del sector salud, tanto a nivel público como privado del Estado de Querétaro.

5.3. Definición de las unidades de observación.

- Historia clínica.
 - Edad.
 - Sexo.
 - Nivel educativo.
 - Residencia.
 - Ascendencia.
 - Tiempo con diagnóstico.
 - Altura.
 - Peso.
 - Evolución de la enfermedad.
 - Tratamiento.
- Interleucina-6
 - Concentraciones séricas de IL-6.

➤ Deterioro cognitivo:

- MoCA.

5.4. Criterios de selección

a) Criterios de inclusión

- Personas con diagnóstico de Esclerosis Múltiple, diagnosticados por su neurólogo de cabecera. De acuerdo con los criterios de McDonald (Anexo 1).
- Sexo indistinto entre 20 y 60 años.
- Personas residentes del Estado de Querétaro.
- Personas que asistan a las sesiones informativas y decidan firmar la carta de consentimiento informado (Anexo 2).

b) Criterios de exclusión

- Personas que presenten alguna enfermedad autoinmunitaria diferente a la EM.
- Personas que consuman sustancias de abuso.
- Personas que consuman fármacos como ácido amino salicílico, píldoras anticonceptivas, estrógenos, cloranfenicol, eritromicina, metotrexato, penicilina, aminopterina, fenobarbital, fenitoína, colchicina, neomicina; al momento de la toma de muestra.
- Personas que presenten falla renal o enfermedad entérica de importancia.

c) Criterios de eliminación

Personas que no asistan a la intervención, falten a alguna de las citas o decidan abandonar el estudio.

5.5. Materiales

Se utilizaron tubos Falcon cónicos estériles de 15 (NEST), microtubos tipo Eppendorf de 1.5 mL, pipetas serológicas desechables de 2 (NUNC), insumos para la toma de muestra; tubos sin anticoagulante y con EDTA 4 mL, heparina sódica 6 mL y para suero 6 mL y agujas negras, de la marca BD Vacutainer®, lavador y lector de placas de ELISA. Kits para la determinación de concentraciones séricas de IL-6. Pipeta multicanal.

5.6. Equipo

En el Laboratorio de Neuroinmunoendocrinología se utilizó el equipo necesario para realizar la evaluación cuantitativa mediante ELISA, un lavador de placas automatizado (Bio Rad ImmunoWash 1575 Microplate Washer), lector de microplacas (Thermo, Multiskan Scent).

5.7. Procesamiento de las muestras

A cada participante se le dieron a conocer las recomendaciones de cómo debería asistir a sus evaluaciones (Anexo 5). Se les asignó la cita y se tomaron las respectivas mediciones y muestras.

5.7.1. Procedimiento de toma de muestra sanguínea

Se rotularon los tubos para contar con su identificación. Se procedió a observar y seleccionar la zona a puncionar, esta no debía estar fría, edematosa o con lesiones en la piel. Se colocaron el torniquete entre 8-7 cm por encima del punto de punción, se localizó la vena adecuada y se descontaminó con una torunda y alcohol al 70%, el área a puncionar. Se inmovilizó la vena con el dedo pulgar y se tensó la piel, posteriormente se insertó la aguja del equipo Vacutainer, con el bisel hacia arriba, en un ángulo entre 15 y 30°, cuando la aguja estuvo asegurada se acopló el tubo sin anticoagulante y se esperó a alcanzar un volumen aproximado de 4 mL, se retiró el tubo y se acopló el tubo con heparina. Se retiró el torniquete y una vez tomada la muestra se extrajeron con cuidado la aguja y se colocó una torunda en la zona de la punción. Este procedimiento se realizó por personal calificado, del laboratorio de Investigación y del laboratorio de Análisis Clínicos de la Facultad de Medicina T.L.C. Elda Mora Pérez, Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez y la Dra. Ma. Elena Villagrán Herrera.

Todos los procedimientos de toma de muestras y analíticos se realizaron siguiendo las normas de buenas prácticas químicas, bioseguridad y protección. Los desechos se clasificaron y eliminaron en los contenedores correspondientes para desechos biológicos peligrosos (contenedor rojo) y desechos comunes (contenedores blancos o negros). Todo el material biológico infeccioso se desechó de acuerdo con la norma oficial mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002.

5.7.2. Tratamiento del suero

Se dejó reposar el tubo sin anticoagulante, durante 15 min, se separó el coágulo centrifugando a 112 g (aproximadamente 3,500rpm) durante 10-15 min y se recuperó el suero en tubos para suero de Vacutainer, previamente etiquetados, posteriormente se almacenó a -80°C hasta su uso para la determinación de las concentraciones de IL-6.

5.7.3. Determinación de la concentración de citocinas proinflamatoria (IL-6)

Las determinaciones de las concentraciones de citocinas proinflamatorias se realizaron en el Laboratorio de Neuroinmunoendocrinología, del Departamento de Investigación Biomédica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro. Las concentraciones de IL-6 se evaluaron mediante un ensayo inmunoabsorción ligado a enzimas utilizando el kit ELISA de IL-6 humana (Human IL-6 Quantikine ELISA Kit (R&D Systems) que se ha adquirido de acuerdo con las especificaciones del proveedor.

Brevemente, se atemperaron y prepararon reactivos y muestras. Se colocó en cada uno de los pozos 100 µL de amortiguador de ensayo y posteriormente se añadieron 100 µL de la muestra, estándar o control según corresponda y se dejó incubando durante 2h a temperatura ambiente. Posteriormente se realizó el proceso de lavado de la placa con 400 µL del respectivo amortiguador, por triplicado. Se agregaron 200 µL del anticuerpo conjugado en cada uno de los pozos y se dejó incubar durante 2h a temperatura ambiente; al finalizar se repitió el proceso de lavado. A continuación, se colocaron 200 µL de solución de sustrato y se incubó a temperatura ambiente nuevamente durante 20 min en total oscuridad, finalmente se colocaron 50 µL de la solución de alto y se procedió a la lectura de la absorbancia a 450 nm.

Para cada una de las placas se corrió una curva estándar con diferentes diluciones conocidas de la IL-6 como control del ensayo; además de una solución blanco para ajustar el instrumento y evitar obtener falsos positivos. Para cada muestra se interpoló la absorbancia obtenida considerando los valores de absorbancia de la curva estándar, para obtener la concentración de IL-6 en las muestras.

5.8. Cuestionarios aplicados

A todos los participantes se les aplicó una serie de cuestionarios con la finalidad de que nos proporcionaran toda la información necesaria para la comprensión de su estado y condición. Se les aplicó 6 cuestionarios en formato de Google Forms y en formato físico para que todos tuvieran oportunidad de realizarlos. Entre estos formularios se encuentra:

1. Invitación a plática informativa (donde se le dio al participante la bienvenida y se le explicó todo lo relacionado con el resto de los cuestionarios)
2. Proyecto y consentimiento informado (en este cuestionario se les comentó a los participantes los proyectos del laboratorio y se les preguntó en cuál desean participar, su confirmación la hicieron a través de la firma de consentimiento informado)
3. Cuestionario sociodemográfico (se tomaron todos los datos de los participantes: edad, sexo, ocupación, diferentes factores de riesgo, biometría hemática, entre otros)
4. Cuestionario de ansiedad (este cuestionario nos permitió conocer el estado ansioso de cada participante)
5. Cuestionario de depresión (nos permitió conocer el estado de depresión y estrés de cada participante)
6. Historia clínica (este apartado nos permitió conocer los antecedentes de cada participante y su situación de salud actual)
7. De forma presencial se aplicó el Test de Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA), para la evaluación de desempeño cognitivo.

Se le otorgó un documento para que conociera cómo presentarse a sus evaluaciones ¿Cómo debo presentarme a mis evaluaciones? (se le sugirió a los participantes una serie de parámetros y guías para que acuda en las mejores condiciones a la toma de muestras) (Anexo 5).

5.9. Valoración del desempeño cognitivo

En las citas se llevaron a cabo entrevistas semiestructuradas aplicadas para evaluar la función cognitiva del paciente. Se realizó una entrevista y la valoración del desempeño cognitivo mediante MoCA que es una prueba de 30 puntos, cuyo punto

de corte es 26 para detectar deterioro cognitivo. De acuerdo con las instrucciones de MoCA, para corregir los efectos del grado de estudios académicos, se le añade un punto al puntaje de los pacientes que tengan menos de 12 años de estudio. Con este instrumento se evaluaron las habilidades siguientes: orientación, atención, cálculo, memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales. Un puntaje menor a 26 es un indicio de deterioro cognitivo leve.

5.10. Análisis estadístico

Los resultados se analizaron mediante el cálculo de las medias y desviaciones estándar, y se determinó la diferencia estadística mediante t de Student para variables paramétricas y en caso de tener variables no paramétricas con U de Mann Whitney. Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico GraphPad Prisma v. 7.

VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El estudio se realizó mediante una convocatoria abierta en el Estado de Querétaro, México. Se contactaron a 40 participantes a través de la convocatoria, en donde se excluyeron 3 por presentar diabetes mellitus, 2 por ser menores de edad, 8 por ser extranjeros, 7 que no completaron la toma de muestras, quedando al finalizar el proceso un total de 20 voluntarios con esclerosis múltiple.

Descripción de la población

Participaron un total de 20 personas con EM, de los cuales se observó una predominancia del 60% del sexo femenino (n=12), mientras que el 40% de los participantes eran del sexo masculino. La media de edad fue de 39 ± 9.14 años, en un intervalo de 20-65 años datos que corresponden con estudios anteriores, donde se plantea que tres de cada cuatro personas que presentan la enfermedad son del sexo femenino, además de ser personas de edad laboral activa (García-Martínez *et al.*, 2019; Meca-Lallana *et al.*, 2024). Y 10 personas sanas, donde tuvimos igual número de hombres y mujeres, con edades de entre 20 y 60 años (**Tabla 2**). En estos participantes, la mayoría son solteros representados con un 50%, el 35% estaban titulados con licenciatura, 50% eran empleados y el 65% participantes radican en el estado de Querétaro.

Tabla 2. Características socio-demográficas (n=20).

CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS	
<u>Sexo</u>	
Mujeres (%)	60
Hombres (%)	40
<u>Edad</u>	39.00±9.14
Mujeres (años)	36.83±9.53
Hombres (años)	42.25±8.00

<u>Estado civil</u>	
Soltero	10
Casado	5
Divorciado	2
Viudo	3
Unión libre	0
<u>Grado académico</u>	
Secundaria	3
Preparatoria	6
Téc. Sup. Univ.	3
Licenciatura	7
Posgrado	1
<u>Ocupación</u>	
Empleado	10
Comerciante	1
Hogar	2
Estudiante	2
Pensionado	4
Obrero	1
<u>Estado de nacimiento</u>	
Querétaro	13
Cd. de México	3
Hidalgo	1
Jalisco	1
Guanajuato	1
Michoacán	1

Los participantes con EM tuvieron una media de tiempo de diagnóstico de **5.6 ± 6.05** años, con intervalos de tiempo de 4 meses a un año (**Tabla 3**) de diagnóstico. En este estudio se observó que la EM recurrente-remitente (EMRR) fue la forma de mayor prevalencia contando con más del 50% de los participantes con este tipo, seguido de pacientes que desconocían el tipo de EM que

presentaban, 2 pacientes presentaron EM primaria progresiva (PPMS) y 2 tenían EM secundaria progresiva (SPMS). Se conoce que a nivel mundial la forma más común de EM es la EMRR, que afecta el 85% de la población de paciente (Colpitts *et. al.*, 2017). Nuestro estudio coincide con lo reportado en otras poblaciones, como la europea, donde la prevalencia del tipo de EM es remitente-recurrente (García Estévez, 2021).

Tabla 3. Datos clínicos de la población de estudio (n=20).

CARACTERÍSTICA DE LA POBLACIÓN	
<u>Tiempo de diagnóstico</u>	5.6 ± 6.05
Mujeres (años)	8.33±8.5
Hombres (años)	4.2±3.4
<u>Edad de diagnóstico</u>	31 ± 12.3
Mujeres (años)	30 ± 13.6
Hombres (años)	32.5 ±10.8
Tipo de EM	
Recurrente-remitente	11
Primaria-Progresiva	1
Secundaria-Progresiva	2
Progresiva-Remitente	0
Sin definir	6
Familiares con EM	
Primer grado	0
Segundo grado	3
Ninguno	17

La mayoría de los participantes no cuenta con antecedentes heredofamiliares de EM, mientras que 3 de ellos reportan la existencia de familiares de segundo grado con diagnóstico de EM (**Tabla 3**).

En la **Figura 1** se observa que con relación al tratamiento un paciente toma pregabalina, 2 tomaban tisabri (n=20), mientras que el 55% de los participantes consumían frecuentemente el interferón, seguido del acetato de glatiramer con un 20%. Estudios anteriores plantean la necesidad de comenzar la terapia modificadora de la enfermedad (TME) de manera temprana en esta población y sus grandes beneficios para estos pacientes. (Meca-Lallana *et. al.*, 2024). Se conoce que en el tratamiento para los brotes en estos pacientes se realizan con glucocorticoides, los cuales representan la primera línea ante la aparición de un brote, reduciendo la intensidad y acortando la duración de los ataques. Mientras que, en la TME, su objetivo principal es reducir el número de brotes y sus secuelas, así como frenar la evolución de la enfermedad, y entre ellos encontramos el interferón, el acetato de glatiramer, natalizumab y mitoxantrona, los dos primeros son los más usados por su eficacia (Martinez-Altarriba, *et. al.*, 2015), resultados que coincide con los obtenidos en nuestro estudio. En España específicamente se ha llevado a consenso los diferentes TME, y su aplicación e indicación depende fundamentalmente del estado de evolución del paciente. Se recomienda en pacientes con EMRR el uso de inmunomoduladores inyectables como el interferón y el acetato de glatiramer. En el caso de los pacientes con EMPP no se recomienda el uso de inmunosupresores, inmunomoduladores como el interferón o acetato de glatiramer; mientras que en paciente con EMSP se recomienda el uso de interferón siempre y cuando haya presencia de actividad inflamatoria, recaídas o episodios agudos. (Vizcarra *et. al.*, 2019).

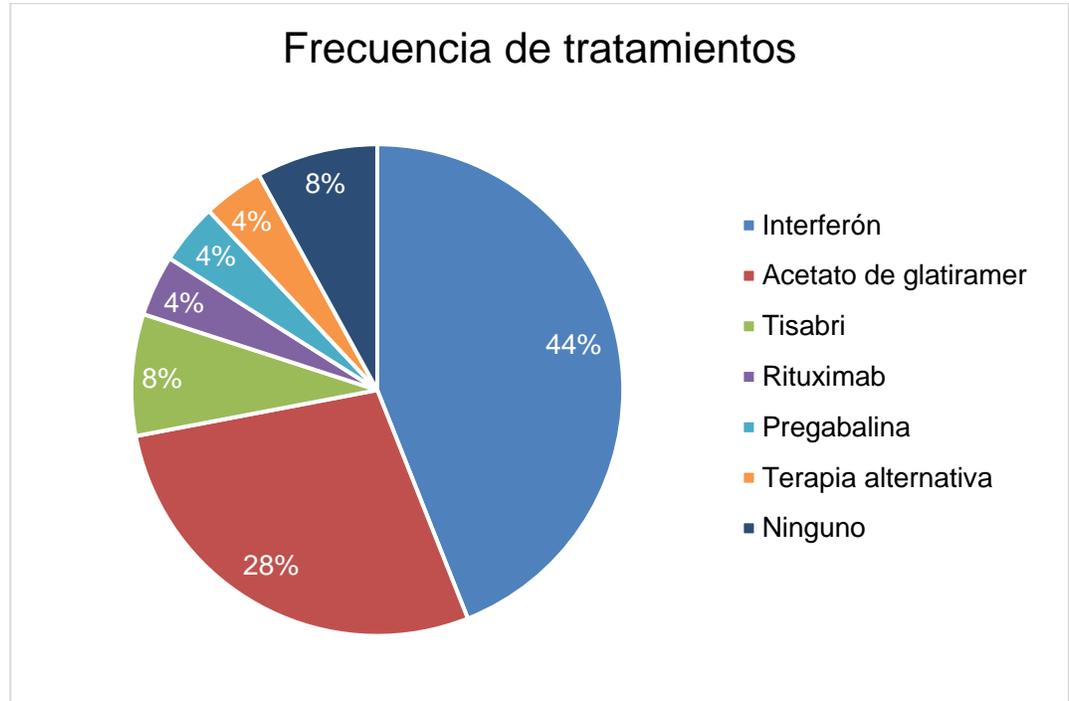


Figura 2. Frecuencia de los tratamientos en el total de pacientes y los diferentes grupos de diagnóstico de esclerosis múltiple.

En los participantes se determinó su biometría hemática y su bioquímica sanguínea con la finalidad de conocer su estado de salud en general. En la biometría hemática se observa que en la **Tabla 4** se puede apreciar que cada uno de los parámetros se encuentra dentro de los rangos normales tanto para hombres como para mujeres. Lo cual significa que, a pesar del padecimiento, estas personas mantienen un estado de salud estable. En el momento de la evaluación a estos participantes no se les detectó ningún síntoma de debilidad, fatiga o fiebre, o alguna otra afección que pudiera comprometer el recuento de sus células sanguíneas (López-Santiago, 2016).

Tabla 4. Evaluación de la biometría hemática de personas con esclerosis múltiple (n=20).

PARÁMETRO (valor de referencia)	MEDIA±DE	MUJERES (n=12)	HOMBRES (n=8)
Leucocitos (4.5-10 x10 ³ /μL)	5.57±1.19	5.46±1.43	5.73±0.75
Eritrocitos (M: 4.5-5.7, H: 4.6-6.6 x10 ⁶ /μL)	4.95±0.63	4.68±0.52	5.37±0.55
Hemoglobina (M:12-16, H:14-18 g/dL)	14.61±2.03	13.47±1.72	16.33±0.97
Hematocrito (M:40-48, H:42-50 %)	43.02±6.66	39.66±6.54	48.05±2.17
Volumen Corpuscular Medio (80-97 fL)	86.24±10.07	85.28±12.77	87.68±3.93
Hemoglobina Corpuscular Media (26.8-33.2 pg)	29.25±2.23	28.88±2.66	29.79±1.32
Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (30-38 g/dL)	34.35±4.91	34.60±6.38	33.96±1.10
Plaquetas (150-450 x10 ³ /μL)	231.70±38.12	228.67±36.36	236.25±42.75
Volumen Plaquetario Medio (7.4-11 fL)	10.23±1.32	10.19±1.49	10.29±1.14

PARÁMETRO (valor de referencia)	MEDIA±DE	MUJERES (n=12)	HOMBRES (n=8)
Linfocitos (20-40 %)	34.14±9.12	36.75±10.51	30.23±4.81
Monocitos (2-10 %)	9.46±2.33	9.29±2.36	9.70±2.42
Neutrófilos (10-70 %)	56.41±9.11	53.96±10.50	60.08±5.15
Linfocitos (1-4.8)	1.95±0.72	2.09±0.87	1.74±0.38
Monocitos (0-0.8)	0.52±0.11	0.48±0.12	0.56±0.09
Neutrófilos (1.8-7.7)	3.10±0.70	2.88±0.70	3.43±0.60
Amplitud de distribución eritrocitaria_SD (36.9-50.2 fL)	44.51±4.55	44.65±5.62	44.30±2.55
Amplitud de distribución eritrocitaria_CV (11.4-14.4 %)	13.65±1.26	13.88±1.49	13.29±0.75

De acuerdo con los parámetros bioquímicos que se muestran en la **Tabla 5**, encontramos que la media de los valores de glucosa es de 94.04±9.57 mg/dL y la urea 28.26±11.46 mg/dL, los que se encuentran en el rango de valores normales. Los niveles de creatinina fueron de 1.98±4.25 mg/dL, los cuales están por encima de los niveles normales, esto puede ser un indicador de trastornos renales, debido entre otras a enfermedades autoinmunes como la EM (Slotki y Skorecki, 2021). Por otro lado, tenemos el parámetro de LDL que puede ser indicador de presentar riesgo cardiovascular. Además, se puede apreciar que los valores entre mujeres y hombres presentan un rango entre los parámetros normales de referencia.

Tabla 5. Evaluación de los parámetros bioquímicos en sangre de personas con esclerosis múltiple (n=20).

PARÁMETRO (valores de referencia)	MEDIA±DE	MUJERES (n=12)	HOMBRES (n=8)
Glucosa (70-105 mg/dL)	94.04±9.57	94.30±8.38	93.64±11.75
Urea (20-40 mg/dL)	28.26±11.46	28.01±14.31	28.64±5.85
Creatinina (0.5-1.4 mg/dL)	1.98±4.25	2.55±5.50	1.12±0.15
Ácido úrico (2.5-7.7 mg/dL)	6.35±3.96	6.24±5.07	6.51±1.41
Nitrógeno ureico en sangre (7-20 mg/dL)	13.20±5.35	13.08±6.68	13.37±2.73
Colesterol (<200 mg/dL Recomendable) (200-239 mg/dL Limítrofe) (≥240 mg/dL Alto riesgo)	195.10±45.70	198.45±55.10	190.06±29.17
Triglicéridos (<150 mg/dL Recomendable) (150-200 mg/dL Limítrofe) (>200 mg/dL Alto riesgo) (>1000 mg/dL Muy alto riesgo)	174.15±123.86	172.08±150.20	177.25±78.56
HDL (Hombres >20 años >40 mg/dL Recomendable) (Mujeres >20 años >50 mg/dL Recomendable) (<35 mg/dL alto riesgo)	53.50±15.20	56.66±16.49	48.76±12.54

PARÁMETRO (valor de referencia)	MEDIA±DE	MUJERES (n=12)	HOMBRES (n=8)
LDL (<130 mg/dL Recomendable) (130-159 mg/dL Limítrofe) (≥160 mg/dL Alto riesgo) (≥190 mg/dL Muy alto riesgo)	122.98±37.45	126.00±43.48	118.44±28.22
VLDL (<30 mg/dL recomendable)	34.83±24.77	34.42±30.04	35.45±15.71

Se conoce que las personas que viven con EM por lo regular tienden a tener valores lipídicos elevados con respecto a los valores de referencia, principalmente VLDL, este puede depositarse en la pared de los vasos sanguíneos, formando placas de grasa que pueden impedir el paso normal de la sangre, aumentando el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Con la finalidad de conocer el desempeño cognitivo, se empleó el instrumento MoCA donde se midieron diferentes dominios cognitivos. Estas evaluaciones fueron estandarizadas y con ellas se pudieron apreciar como el dominio con mayor puntaje fue el de la Orientación con un porcentaje de (97.50%±6.11), para todos los participantes; lo que significa que los participantes debieron decir la fecha y el lugar exactos donde se encontraban en el momento de la evaluación. Así mismo, tanto para hombres (97.92%±5.89) como para mujeres (97.22%±6.49) este es el dominio donde se obtuvo una mayor puntuación. Seguido de la Denominación realizaron una identificación correcta de las figuras que se les mostró, en el examen no se asigna ningún punto si el participante confunde el día por un día del mes y de la semana. Se ha reportado en estudios anteriores que este instrumento traducido al español diseñado para población mexicana muestra una sensibilidad de 89% y una especificidad del 80% para determinar deterioro cognitivo leve (Gil *et. al.*, 2015). Además, los errores más frecuentes reportado en la literatura para este tipo de prueba son: el cubo y el dibujo del reloj, la resta, la atención de serie, la fluidez verbal y la abstracción.

Tabla 6. Evaluación de los puntajes de MoCA de personas con EM (n=20).

DOMINIOS DE MoCA	MEDIA %±DE	MUJERES (n=12)	HOMBRES (n=8)
Habilidades Visoespacial / ejecutiva (5 puntos)	77.00±25.36	71.66±26.23	85.00±23.30
Denominación (3 puntos)	96.67±10.26	97.22±9.62	95.83±11.79
Memoria (5 puntos)	39.00±24.69	30.00±20.00	52.50±26.05
Atención (6 puntos)	69.17±31.66	61.11±31.25	81.25±30.13
Lenguaje (3 puntos)	50±50.10	41.67±28.87	50±50.40
Abstracción (2 puntos)	75.00± 34.41	75.00±33.71	75.00±37.80
Orientación (6 puntos)	97.50±6.11	97.22±6.49	97.92±5.89
Total	21.70±3.60	20.25±3.22	23.50±2.73

En esta tabla se normalizó cada dominio en porcentos.

Se pudo apreciar además que el dominio con menos puntuación fue el de la Memoria, el cual tenía un porcentaje de 39.00±24.69% para todos los participantes, lo que significa que cada paciente fue capaz de recordar cada una de las palabras espontáneamente, sin alguna pista por parte del especialista que aplicó la prueba. En el caso de las mujeres se pudo observar que también es uno de los dominios con menor puntuación 30.00±20.00%, mientras que los hombres

presentaron un porcentaje del $52.50 \pm 26.05\%$, lo que indica que estas personas a pesar de padecer esta enfermedad son capaces de presentar recuerdos inmediatos de los diferentes sucesos. Se ha reportado en estudios como Ntoskou *et al.*, que en América Latina la frecuencia de deterioro cognitivo en EM se encuentra en un rango entre 40 y 60 %, aunque se han utilizado una variedad de enfoques metodológicos y baterías neuropsicológicas diferentes, los resultados son muy similares.

Es de importante tener en cuenta que la edad promedio de las personas de nuestro estudio es 39.00 ± 9.14 años, o sea, son personas jóvenes, laboralmente activas, y el 55% de ellas presentan como grado académico superior a Técnico Superior Universitario, lo que nos demuestras que el alto puntaje en algunos de los dominios no se debe a los factores del envejecimiento o educativos, sino a aspectos relacionados con el déficit de las funciones cognitivas ocasionadas por la propia enfermedad.

En estudios anteriores en población latinoamericana sin EM se observó que existe 24.04 ± 3.22 %valor de puntaje de MoCA, (Gaete *et. al.*, 2023), que contrastado con los participantes con EM es $21.70 \pm 3.60\%$, resultados que llamaron nuestra atención. Estos son debido en ocasiones fundamentalmente al envejecimiento exponencial que sufre nuestra población en la actualidad a nivel mundial. El nivel educativo es otro factor que conlleva a que estas personas no tengan las habilidades suficientes para resolver este tipo de pruebas; representadas por más de 50% de la población; y por ende no puedan realizar las tareas de forma correcta, lo que trae como consecuencia los puntajes en las mismas. Es de gran importancia establecer para la población sin EM herramientas preventivas para la detección de trastornos neurocognitivos.

De acuerdo con los valores de la concentración de IL-6 y el deterioro cognitivo, se agruparon en personas que tuvieron puntajes de MoCA de 26 o más, y los que tuvieron valores de menos de 26 puntos, y de acuerdo con este criterio se analizaron sus concentraciones de IL-6 (**Figura 3**). En esta figura se muestran las concentraciones séricas de IL-6 de personas con y sin deterioro cognitivo. Se

puede apreciar que las personas con deterioro presentan concentraciones ligeramente más elevadas de IL-6 (1.60 ± 1.09 pg/mL), mientras q las de sin deterioro presentan concentraciones séricas de 1.58 ± 1.21 pg/mL. De acuerdo con las referencias, la concentración de IL-6 es de 0.8 ± 0.1 pg/mL en personas sanas, lo que indica que las personas con EM que presentan deterioro cognitivo pueden presentar concentraciones más altas de IL-6, lo que podría estar relacionado con la inflamación que se produce en la EM.

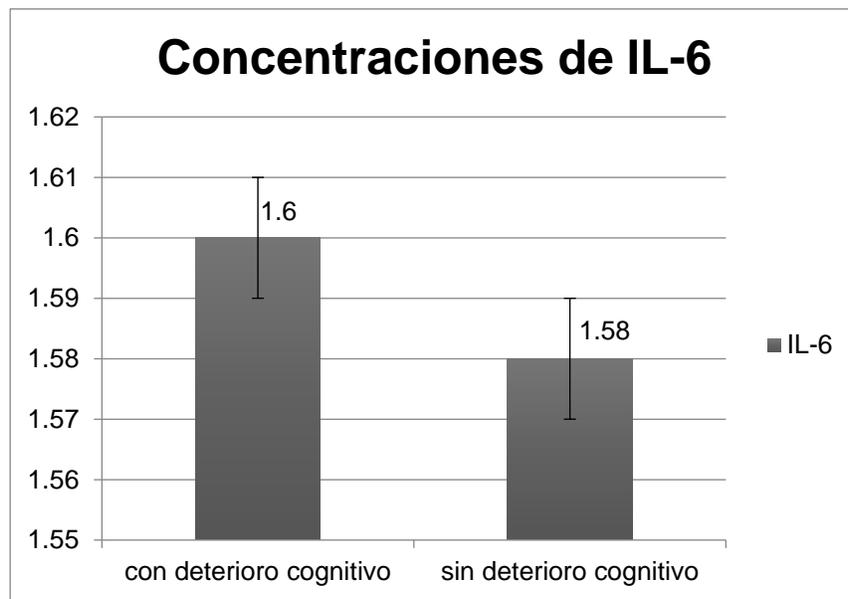


Figura 3. Concentraciones séricas de IL-6 en personas con esclerosis múltiple, con deterioro cognitivo y sin deterioro cognitivo.

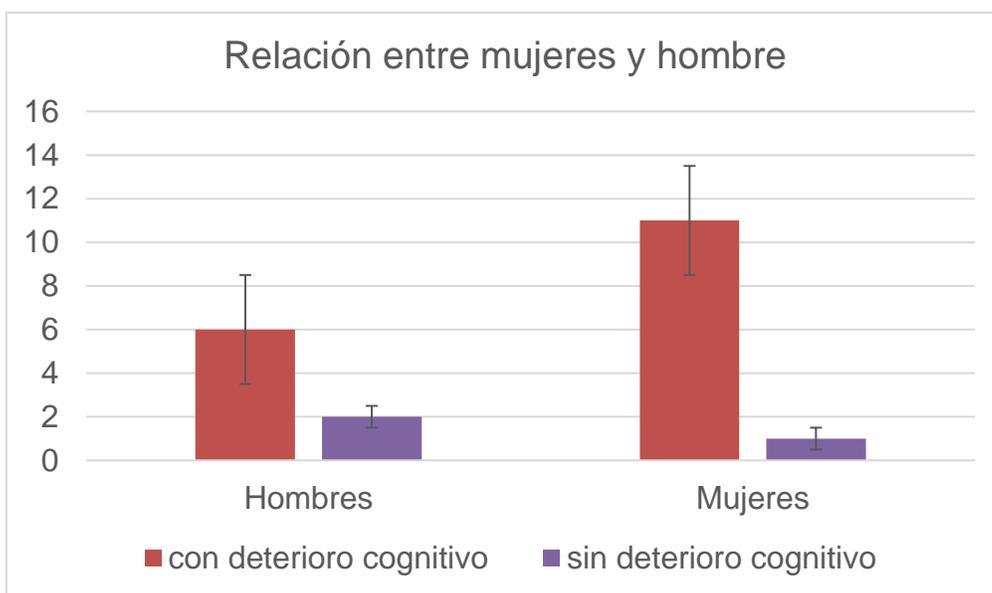


Figura 4. Relación de mujeres y hombres con y sin deterioro cognitivo.

En la figura 3 se muestra la relación de mujeres y hombres con y sin deterioro cognitivo. Se puede apreciar que en ambos grupos predomina la presencia de pacientes con EM con DC, las mujeres representadas por un 91.6% entre la población de féminas, mientras que los hombres son representados por un 75% de todos los varones evaluados. Esto pudiera afirmar que las personas con EM pudieran tener mayor predisposición para presentar estas fallas cognitivas.

Es importante hasta este punto resaltar que, si se encuentran tendencias importantes, a pesar de haber realizado el estudio con un número de muestra pequeño, hay una tendencia a tener cambios en las personas sin deterioro cognitivo con respecto a las personas sin deterioro, pero valdría la pena en futuro estudio aumentar el número de participantes para que esto denote una significancia estadística. Se considera que este estudio deja la perspectiva de realizarse con un número mayor de participantes.

VII. CONCLUSIONES

- En personas con EM las concentraciones séricas de IL-6 fueron superiores (1.6 pg/mL) al compararlas con las concentraciones de referencia para personas sin esclerosis múltiple (0.8 ± 0.01 pg/mL). Así mismo, en las personas con EM y DC también tienen mayores concentraciones de IL-6, lo cual indica que la inflamación puede llegar a promover la afectación de zonas relacionadas con la cognición.
- Las personas con EM, tienen mayor riesgo de presentar fallas cognitivas producto de la propia enfermedad, presentándose menos afectaciones en los dominios de orientación (97.50 ± 6.11), de denominación (96.67 ± 10.26), y con una menor puntuación el dominio de la memoria (39.00 ± 24.69).
- Existen un mayor número de mujeres que de hombres que padecen de deterioro cognitivo. Lo anterior se podrán explorar en trabajos futuros en los que se aumente la cantidad de participantes masculinos.

VIII. REFERENCIAS

Adamczyk-Sowa, M., Medrek, A., Madej, P., Michlicka, W., & Dobrakowski, P. (2017). Does the gut microbiota influence immunity and inflammation in multiple sclerosis pathophysiology. *Journal of Immunology Research*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/7904821>.

Alarcón, P., González, Ma., Castro, É., & Pedro Alarcón, B. (2016). *Rol de la microbiota gastrointestinal en la regulación de la respuesta inmune. The role of gut microbiota in the regulation of the immune response.*

Amato, M. P., Ponziani G., Siracusa G. Cognitive Dysfunction in Early-Onset Multiple Sclerosis. A Reappraisal After 10 Years, *Arch Neurol.* 2001; 58:1602-1606.

Aziz, Q., Doré, J., Emmanuel, A., Guarner, F., & Quigley, E. M. M. (2013). Gut microbiota and gastrointestinal health: Current concepts and future directions. In *Neurogastroenterology and Motility* (Vol. 25, Issue 1, pp. 4–15). <https://doi.org/10.1111/nmo.12046>.

Bhargava, P., & Mowry, E. M. (2014). Gut Microbiome and Multiple Sclerosis. In *Current Neurology and Neuroscience Reports* (Vol. 14, Issue 10). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0492-2>.

Budhram, A., Parvathy, S., Kremenchutzky, M., & Silverman, M. (2017). Breaking down the gut microbiome composition in multiple sclerosis. In *Multiple Sclerosis* (Vol. 23, Issue 5, pp. 628–636). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/1352458516682105>.

Cadden, M. H., Koven, N. S., & Ross, M. K. (2011). Neuroprotective Effects of Vitamin D in Multiple Sclerosis. *Neuroscience and Medicine*, 02(03), 198–207. <https://doi.org/10.4236/nm.2011.23027>.

Carabotti, M., Scirocco, A., Antonietta Maselli, M., & Severi, C. (2015). *The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems* (Vol. 28). www.annalsgastro.gr.

Castillo-Álvarez, F., & Marzo-Sola, M. E. (2017). Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la esclerosis múltiple. In *Neurología* (Vol. 32, Issue 3, pp. 175–184). Spanish Society of Neurology. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.07.005>.

Cekanaviciute, E., Yoo, B. B., Runia, T. F., Debelius, J. W., Singh, S., Nelson, C. A., Kanner, R., Bencosme, Y., Lee, Y. K., Hauser, S. L., Crabtree-Hartman, E., Sand, I. K., Gacias, M., Zhu, Y., Casaccia, P., Cree, B. A. C., Knight, R., Mazmanian, S. K., & Baranzini, S. E. (2017). Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(40), 10713–10718. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711235114>.

Clemente, J. C., Ursell, L. K., Parfrey, L. W., & Knight, R. (2012). The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view. In *Cell* (Vol. 148, Issue 6, pp. 1258–1270). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.035>.

Colpitts, S. L., Kasper, E. J., Keever, A., Liljenberg, C., Kirby, T., Magori, K., Kasper, L. H., & Ochoa-Repáraz, J. (2017). A bidirectional association between the gut microbiota and CNS disease in a biphasic murine model of multiple sclerosis. *Gut Microbes*, 8(6), 561–573. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1353843>.

Correale, J., & Farez, M. F. (2011). The impact of environmental infections (parasites) on MS activity. In *Multiple Sclerosis Journal* (Vol. 17, Issue 10, pp. 1162–1169). <https://doi.org/10.1177/1352458511418027>.

Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. In *Gastroenterology Clinics of North America* (Vol. 46, Issue 1, pp. 77–89). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.007>.

Dinan, T. G., Stilling, R. M., Stanton, C., & Cryan, J. F. (2015). Collective unconscious: How gut microbes shape human behavior. In *Journal of Psychiatric Research* (Vol. 63, pp. 1–9). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.02.021>.

Dopkins, N., Nagarkatti, P. S., & Nagarkatti, M. (2018). The role of gut microbiome and associated metabolome in the regulation of neuroinflammation in multiple sclerosis and its implications in attenuating chronic inflammation in other inflammatory and autoimmune disorders. In *Immunology* (Vol. 154, Issue 2, pp. 178–185). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/imm.12903>.

el Aidy, S., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Gut Microbiota: The Conductor in the Orchestra of Immune-Neuroendocrine Communication. In *Clinical Therapeutics* (Vol. 37, Issue 5, pp. 954–967). Excerpta Medica Inc. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.03.002>.

Feng, Q., Chen, W. D., & Wang, Y. D. (2018). Gut microbiota: An integral moderator in health and disease. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 9, Issue FEB). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00151>.

Fernández, Ó., Aladro, Y., Arroyo, R., Brieva, L., Calles-Hernández, M. C., Carrascal, P., Comabella, M., Costa-Frossard, L., Eichau, S., García-Merino, J. A., Ginestal, R., González, I., Izquierdo, G., Martínez-Ginés, M. L., Meca-Lallana, J. E., del Mar Mendibe-Bilbao, M., Oterino, A., Prieto, J. M., Río, J., ... Rodríguez-Antigüedad, A.

(2020). 12th post-ECTRIMS meeting: Review of the novelties from the 2019 ECTRIMS Congress (II). *Revista de Neurologia*, 70(11), 417–429. <https://doi.org/10.33588/RN.7011.2020122>.

Fleck, A. K., Schuppan, D., Wiendl, H., & Klotz, L. (2017). Gut–CNS-axis as possibility to modulate inflammatory disease activity—Implications for multiple sclerosis. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 18, Issue 7). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms18071526>.

Franco-Esquivias, A. P., Peña, C. G. D. la, Torres-Lozano, C., Vaca-Paniagua, F., Díaz-Velásquez, C., Ortega-Cisneros, M., & Quintero-Ramos, A. (2019). Gut microbiota in Mexican patients with common variable immunodeficiency. *Gaceta Medica de Mexico*, 155(5), 447–452. <https://doi.org/10.24875/GMM.M20000330>.

Gaete, M., Jorquera, S., Bello-Lepe, S., Mendoza, Y. M., Véliz, M., Alonso-Sanchez, M. F., & Lira, J. (2023). Standardized results of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for neurocognitive screening in a Chilean population. *Neurologia*, 38(4), 246–255. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.08.017>

García Estévez, D. A. (2021). Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis: a clinical practice study using the Symbol Digit Modalities Test and conventional magnetic resonance imaging. *Neurology Perspectives*, 1(1), 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.neurop.2021.03.006>

García-Martínez, P., Portillo-Chafé, A., San, V., & Mártir, V. (2019). Impact of epigallocatechin gallate on inflammation levels as mediated by il6 in patients suffering from multiple sclerosis. Pilot study.

Gil L, Ruiz de Sánchez C, Gil F, Romero SJ, Pretelt Validation Burgos F. of the Montreal Cognitive Assessment Spanish (MoCA) In Version as a screening tool for

mild cognitive impairment and mild dementia in patients over in Bogotá. 65 years old Colombia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015; 30:655–62.

Golubeva, A. v., Joyce, S. A., Moloney, G., Burokas, A., Sherwin, E., Arboleya, S., Flynn, I., Khochanskiy, D., Moya-Pérez, A., Peterson, V., Rea, K., Murphy, K., Makarova, O., Buravkov, S., Hyland, N. P., Stanton, C., Clarke, G., Gahan, C. G. M., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). Microbiota-related Changes in Bile Acid & Tryptophan Metabolism are Associated with Gastrointestinal Dysfunction in a Mouse Model of Autism. *EBioMedicine*, 24, 166–178. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.09.020>.

Gutzeit, C., Magri, G., & Cerutti, A. (2014). Intestinal IgA production and its role in host-microbe interaction. In *Immunological Reviews* (Vol. 260, Issue 1, pp. 76–85). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/imr.12189>.

Haase, S., & Linker, R. A. (2021). Inflammation in multiple sclerosis. In *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* (Vol. 14). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/17562864211007687>

Hernández-Ledesma, A. L., Rodríguez-Méndez, A. J., Gallardo-Vidal, L. S., García-Gasca, T., Alatorre-Cruz, J. M., García-Solís, P., López Reyes, J., & Solís-Saíenz, J. C. (2020). Lipid profile: Causal relationship on cognitive performance in multiple sclerosis? *Molecular Biology Reports*, 47(12), 9667-9676. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-06011-3>

Hosseini, E., Grootaert, C., Verstraete, W., & van de Wiele, T. (2011). Propionate as a health-promoting microbial metabolite in the human gut. In *Nutrition Reviews* (Vol. 69, Issue 5, pp. 245–258). <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00388.x>.

Islas, M. Á. M., & Ciampi, E. (2019). Assessment and impact of cognitive impairment in multiple sclerosis: An overview. In *Biomedicines* (Vol. 7, Issue 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7010022> .

Kelly, J. R., Clarke, G., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2016). Brain-gut-microbiota axis: challenges for translation in psychiatry. In *Annals of Epidemiology* (Vol. 26, Issue 5, pp. 366–372). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2016.02.008>.

Kimura, A., & Kishimoto, T. (2010). IL-6: Regulator of Treg/Th17 balance. In *European Journal of Immunology* (Vol. 40, Issue 7, pp. 1830–1835). <https://doi.org/10.1002/eji.201040391>.

Kleiman, S. C., Carroll, I. M., Tarantino, L. M., & Bulik, C. M. (2015). Gut feelings: A role for the intestinal microbiota in anorexia nervosa? *International Journal of Eating Disorders*, 48(5), 449–451. <https://doi.org/10.1002/eat.22394>.

Langer-Gould, A., Qian, L., Tartof, S. Y., Brara, S. M., Jacobsen, S. J., Beaber, B. E., Sy, L. S., Chao, C., Hechter, R., & Tseng, H. F. (2014). Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurology*, 71(12), 1506–1513. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2633>.

López-Santiago, N. (2016). La biometría hemática. *Acta Pediátrica de México*, 37(4), 246. <https://doi.org/10.18233/APM37No4pp246-249>.

Macías Islas, M., & Ciampi, E. (2019). Assessment and Impact of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: An Overview. *Biomedicines*, 7(1), 22. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7010022>

Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Quinta edición (2014)

Mangalam, A., Shahi, S. K., Luckey, D., Karau, M., Marietta, E., Luo, N., Choung, R. S., Ju, J., Sompallae, R., Gibson-Corley, K., Patel, R., Rodriguez, M., David, C., Taneja, V., & Murray, J. (2017). Human Gut-Derived Commensal Bacteria Suppress CNS Inflammatory and Demyelinating Disease. *Cell Reports*, 20(6), 1269–1277. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.07.031>.

Martinez-Altarriba, M. C., Ramos-Campoy, O., Luna-Calcaño, I. M., & Arrieta-Antón, E. (2015). A review of multiple sclerosis (2). Diagnosis and treatment. *Semergen*, 41(6), 324–328. <https://doi.org/10.1016/j.semerng.2014.07.011>

Meca-Lallana, J. E., Martínez Yélamos, S., Eichau, S., Llaneza, M. A., Martín Martínez, J., Peña Martínez, J., Meca Lallana, V., Alonso Torres, A. M., Moral Torres, E., Río, J., Calles, C., Ares Luque, A., Ramió-Torrentà, L., Marzo Sola, M. E., Prieto, J. M., Martínez Ginés, M. L., Arroyo, R., Otano Martínez, M., Brieva Ruiz, L., ... Oreja-Guevara, C. (2024). Consensus statement of the Spanish Society of Neurology on the treatment of multiple sclerosis and holistic patient management in 2023. *Neurologia*, 39(2), 196–208. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2023.06.001>

Ntoskou, K.; Messinis, L.; Nasios, G.; Martzoukou, M.; Makris, G.; Panagiotopoulos, E.; Papathanasopoulos, P. Cognitive and Language Deficits in Multiple Sclerosis: Comparison of Relapsing Remitting and Secondary Progressive Subtypes. *Open Neurol. J.* 2018, 12, 19–30. [CrossRef] [PubMed]

Ooijevaar, R. E., Terveer, E. M., Verspaget, H. W., Kuijper, E. J., & Keller, J. J. (2019). Annual Review of Medicine Clinical Application and Potential of Fecal Microbiota Transplantation. *Annu. Rev. Med.*, 70, 335–351. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-111717>.

Plassman, B. L., Langa, K. M., Fisher, G. G., Heeringa, S. G. Weir, D. R. Ofstedal, M. B., *et al* (2017). Prevalence of dementia in te United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology*. 29: 125-132.

Pierrot-Deseilligny, C., & Souberbielle, J. C. (2010). Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? In *Brain* (Vol. 133, Issue 7, pp. 1869–1888). <https://doi.org/10.1093/brain/awq147>.

Rose-John, S. (2018). Interleukin-6 family cytokines. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, (2). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028415>.

Saavedra Ramírez, P. G., Vásquez Duque, G. M., & González Naranjo, L. A. (2011). Interleucina-6: ¿amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico. *Iatreia*, 24(2). <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.9600>.

Sassi, F., Tamone, C., & D'amelio, P. (2018). Vitamin D: Nutrient, hormone, and immunomodulator. In *Nutrients* (Vol. 10, Issue 11). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu10111656>.

Shukla, S. D., Budden, K. F., Neal, R., & Hansbro, P. M. (2017). Microbiome effects on immunity, health and disease in the lung. In *Clinical and Translational Immunology* (Vol. 6, Issue 3). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/cti.2017.6>.

Slotki, I. N., & Skorecki, K. (2021). Trastornos del balance de sodio.. Trastornos del balance de sodio.

Smolders, J., Torkildsen, Ø., Camu, W., & Holmøy, T. (2019). An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis. In *CNS Drugs* (Vol. 33, Issue 12, pp. 1187–1199). Adis. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00674-8>

Tremaroli, V., & Bäckhed, F. (2012). Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. In *Nature* (Vol. 489, Issue 7415, pp. 242–249). <https://doi.org/10.1038/nature11552>.

Tremlett, H., Bauer, K. C., Appel-Cresswell, S., Finlay, B. B., & Waubant, E. (2017). The gut microbiome in human neurological disease: A review. In *Annals of Neurology* (Vol. 81, Issue 3, pp. 369–382). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/ana.24901>.

Vizcarra, D. R., Cruz, A. G., Rojas, E., Mori, N., Caparó, C., Castañeda, C. C., Castro, S., Gavidia, J. M., González, O., Huertas, M., Meza, M., Montalván, V., Rivara, A., Adrianzén, F., Duque, K., Serván, S. A., Villafuerte, B. J., Vizcarra, J. A., Zamudio, R., ... Rivera, V. (2019). Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Esclerosis Múltiple en Adultos. *Revista de Neuro-Psiquiatria*, 82(4), 242–257. <https://doi.org/10.20453/rnp.v82i4.3646>

Westfall, S., Lomis, N., Kahouli, I., Dia, S. Y., Singh, S. P., & Prakash, S. (2017). Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. In *Cellular and Molecular Life Sciences* (Vol. 74, Issue 20, pp. 3769–3787). Birkhauser Verlag AG. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2550-9>.

Ying-Chun, Chenab Xin Yanga, Ling Miaoc (et al). 2012. Serum level of interleukin-6 in Chinese patients with multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* Volume 249, Issues 1–2, 15 August 2012, Pages 109-111.

IX. ANEXOS

Anexo 1: Consentimiento informado

El presente estudio se rige de acuerdo con lo establecido en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, según su última revisión por la 59° Asamblea General en Seúl, Corea en 2008. Se someterá a ser aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Química de la Universidad Autónoma de Querétaro, en su sesión del 18 de octubre de 2021.

Todos los participantes invitados a esta investigación gozarán de los siguientes derechos:

1. Saber qué área, tema o asunto se está estudiando.
2. Saber qué le sucederá y cuáles son los procedimientos.
3. Saber los riesgos potenciales o incomodidades del estudio, si es que las hay.
4. Saber si se debe esperar algún beneficio al participar y si lo hay en qué consiste.
5. Poder preguntar acerca del estudio antes de consentir y durante el estudio.
6. Saber qué tratamiento está disponible si ocurre una complicación o lesión como resultado de la investigación.
7. Poder negarse a participar en el estudio o dejar de participar una vez iniciado.
8. Recibir copias de los derechos de los sujetos participantes de experimentos y forma de consentimiento firmada y fechada.
9. Estar libre de presiones para participar en el estudio.

Si usted tiene alguna duda o pregunta relacionada con este estudio o piensa que quizás esté sufriendo algún daño al estar participando en el estudio por favor contacte a los investigadores responsables en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro, Clavel #200, Prados de la Capilla, Santiago de Querétaro. Tel. 442-192-12-00 Ext. 6211, en horario de 10:30am a 1:30pm, con la Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez.

Nombre y firma del participante

Fecha

Nombre y firma del representante legal

Fecha

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA.

TÍTULO DEL ESTUDIO.

Evaluación de las concentraciones de interleucina-6 y su posible relación con el desempeño cognitivo de personas con esclerosis múltiple.

OBJETIVO.

Determinar las concentraciones séricas de IL-6 y su posible relación con el desempeño cognitivo de personas con esclerosis múltiple.

PROCEDIMIENTOS.

1. Se canalizarán pacientes a pláticas informativas por videoconferencia o en caso de que mejore la situación de pandemia, en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro.

2. Al finalizar las pláticas y asegurar el cumplimiento de los criterios de inclusión se entregará el consentimiento informado a los pacientes interesados en participar, en el cual se explicarán la justificación del proyecto, los estudios a realizar, los riesgos, posibles molestias durante la realización de las pruebas y los beneficios que se obtendrán del estudio. Si decide participar, se establecerán las citas para los diferentes procedimientos.

3. Se realizará una entrevista con el paciente para elaborar un historial clínico y evaluación nutricional, la cual se realizará con la colaboración de Licenciadas en Nutrición.

4. Se realizará la obtención de muestras de sangre del paciente por punción venosa en la parte interna del codo.

5. De las muestras de sangre se tomarán plasma se realizarán y se evaluará las concentraciones de las citocinas inflamatorias, IL-6; de igual manera se realizará una comparación con las concentraciones de las citocinas proinflamatorias presentes en suero de participantes sanos y de pacientes con EM.

6. Se realizará la evaluación del desempeño cognitivo de los participantes con EM y sanos.

7. Se realizará la comparación de los resultados de las concentraciones séricas de IL-6 y su puntuación de la evaluación de desempeño cognitivo, que nos permitirá analizar su relación.

8. Finalmente, se les brindará una fecha estimada para la entrega de resultados.

RIESGOS.

La obtención de la muestra es una técnica poco invasiva en la que el participante puede presentar dolor en la zona de la punción, desmayo, palidez, hipotensión, debilidad, mareos y en algunas ocasiones hematomas que desaparecen en cuestión de días sin ninguna otra consecuencia.

RESULTADOS.

Se le brindará al participante el informe de la investigación donde se presentarán los niveles de citocinas proinflamatorias (IL-6) y su relación con la el deterioro cognitivo.

BENEFICIOS.

Se realizarán estudios de composición corporal, química sanguínea de 8 elementos, coproparasitoscópico y desempeño cognitivo, evaluación de las concentraciones citocinas y nutrición sin costo alguno para el paciente. Los resultados de las pruebas se proporcionarán a los pacientes para que puedan consultar con su médico de cabecera si existen dudas adicionales. Estas evaluaciones serán de utilidad para identificar parámetros inflamatorios que pueden estar relacionados con distintas manifestaciones clínicas, así como comprender las causas moleculares implicadas en el deterioro cognitivo. En caso de presentar estas alteraciones se brindará orientación por parte de los especialistas correspondientes para mejorar su calidad de vida.

CONFIDENCIALIDAD.

Sólo los investigadores tendrán acceso a toda la información y resultados generados en este estudio. Los datos obtenidos serán publicados en revistas científicas, pero se presentarán como valores grupales para proteger la identidad de los participantes. Usted será identificado por un número y su nombre no será usado. Los datos se mantendrán en total confidencialidad.

COSTOS.

Todos los gastos de los análisis y evaluaciones previamente mencionadas serán pagados por parte del proyecto de investigación.

CUIDADO DE EMERGENCIA Y TRATAMIENTO POR DAÑO.

Si usted resulta dañado como resultado directo del estudio, recibirá el diagnóstico, tratamiento médico adecuado y necesario sin costo. La Universidad Autónoma de Querétaro no le dará ninguna compensación por daño.

DERECHO A NEGARSE O RETIRARSE.

Usted puede decidir NO participar sin consecuencias negativas. Además, puede cambiar de parecer y retirarse del proyecto aun cuando ya haya empezado. Si nosotros encontramos información importante durante el transcurso de nuestro estudio, ésta se le dará a conocer y quizás esto le haga pensar en su participación en este estudio.

CONSENTIMIENTO.

Su firma, indicará que usted ha decidido participar voluntariamente en nuestro estudio, que ha leído esta información y que se le ha mencionado en que consiste el estudio en la plática informativa. Usted recibirá una copia de este consentimiento firmada para que la tenga consigo. También se le dará una copia de los derechos que tiene al participar en este estudio y las obligaciones para presentarse adecuadamente el día de las tomas de muestra.

Nombre y firma del
participante

Fecha

Nombre y firma del
representante legal

Fecha

Anexo 2: Historial clínico

Nombre: _____

Sexo: _____

Edad: _____

Teléfono: _____

Fecha: _____

Correo electrónico: _____

Edo. Civil: _____ Ocupación: _____

Grado académico: _____

Edo. de nacimiento: _____

1. Diagnóstico de Esclerosis Múltiple:

- ¿Ha sido diagnosticado por un neurólogo? Sí ___ No ___
- ¿Qué tipo de Esclerosis Múltiple le ha sido diagnosticada?
 - () Recurrente Remitente
 - () Primaria Progresiva
 - () Secundaria Progresiva
 - () Progresiva Recurrente
- ¿Hace cuántos años le diagnosticaron? _____
- ¿Cuál fue su diagnóstico inicial?
 - () Recurrente Remitente
 - () Primaria Progresiva
 - () Secundaria Progresiva
 - () Progresiva Recurrente

2. Antecedentes heredofamiliares:

- ¿Algún familiar de primer grado (padres o hijos) tiene EM? Sí ___ No ___
- ¿Algún familiar de segundo grado (abuelos, primos, hermanos, tíos) tiene EM?
Sí ___ No _____
- ¿Cuál es la raza de los siguientes familiares?

	Padre	Madre	Abuelo paterno	Abuela paterna	Abuelo materno	Abuela materna
Caucásico						
Africano						
Asiático						
Australiano						
Indio-americano						
Afroamericano						
Otro						

3. Antecedentes médicos

- ¿Ha padecido alguna de las siguientes enfermedades o procedimientos quirúrgicos?
En caso de recordarlo, indicar la edad

	AÑOS								
	No	No sé	0-5	6-10	11-15	16-20	21-25	26-30	> 30
Remoción de amígdalas									
Sarampión									
Rubeola									
Varicela									

Neumonía									
Mononucleosis infecciosa									
Virus JC									
Infecciones urinarias									

•¿Ha sido diagnosticado por un médico, con alguno de los siguientes padecimientos?

- | | | |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Ninguno | <input type="checkbox"/> Lupus | <input type="checkbox"/> Problemas renales |
| <input type="checkbox"/> Artritis reumatoide | <input type="checkbox"/> Hipertiroidismo | <input type="checkbox"/> Melanoma cáncer de piel |
| <input type="checkbox"/> Hipotiroidismo | <input type="checkbox"/> Enfermedad de Crohn | <input type="checkbox"/> Problemas renales |
| <input type="checkbox"/> Neuritis óptica | <input type="checkbox"/> Colitis ulcerativa | <input type="checkbox"/> Linfoma de Hodgkin |
| <input type="checkbox"/> Diabetes mellitu: | <input type="checkbox"/> Enfermedad celiaca | <input type="checkbox"/> Otros |
| <input type="checkbox"/> Psoriasis | <input type="checkbox"/> Leucemia | |

• ¿Tiene algún tipo de alergia? _____

¿Cuál? _____

• ¿Ha presentado alguno de los siguientes síntomas en los últimos 2 años?

() Pérdida del equilibrio

() Espasmos

() Debilidad en extremidades

() Entumecimiento

() Problemas de movilidad

() Parálisis

() Problemas de coordinación y movimientos finos

() Temblor en extremidades

() Estreñimiento y escape de heces

() Disfunción sexual

() Necesidad frecuente de orinar

() Urgencia intensa de orinar

() Incontinencia

() Problemas visuales

() Depresión

() Mareos/pérdida de equilibrio

() Pérdida de la audición

() Problemas para hablar () Problemas de concentración/memoria

() Dificultad para comenzar a orinar

() Problemas para masticar o deglutir

() Fatiga

• ¿Cuántos brotes ha tenido en los últimos 2 años? _____

• Puntaje EDSS: _____

• Actualmente ¿qué medicamento consume?

Interferón__ Acetato de glatiramer__ Natalizumab__ Otro(s):_____

- ¿Consume algún tipo de suplemento? ¿Cuál? _____
- ¿A qué edad presentó su primera menstruación? _____
- ¿Ha estado embarazada? Sí ___ No ___
- ¿Se ha sometido a algún tratamiento hormonal? (para infertilidad, anticonceptivo, etcétera) No___ Sí___ ¿Cuál?
- ¿Durante cuánto tiempo? _____

4. Estilo de vida

- ¿Ha sido usted fumador regular? (1 o más cigarrillos por día durante, al menos, 6 meses)_____
- ¿A qué edad comenzó a consumir cigarrillos diariamente? _____
- ¿Cuántos años ha fumado durante su vida? _____
- Peso actual _____
- ICC _____
- Estatura actual _____
- IMC _____

5. Información para COMPOSICIÓN CORPORAL

- ¿Consume suplementos de calcio? Sí ____ No _____
- ¿Usa usted algún tipo de prótesis o placa metálica?
- ¿Se ha realizado recientemente una tomografía computarizada o un estudio isotópico con inyección de contraste?
- Se ha contagiado de COVID? ¿Cuántas veces? ¿Hace cuánto tiempo?

Anexo 3: Cuestionario sociodemográfico

1. Datos personales

- Sexo: Femenino () Masculino ()
- Edad: _____
- Estado Civil: _____
- ¿Cuántos hijos tiene? _____

2. Desempeño laboral

- ¿A qué te dedicas? _____
- ¿Qué puesto tienes en tu trabajo? () Independiente
() Dueño de una empresa o comercio
- En tu trabajo cuentas con:
 - () Contrato escrito
 - () Contrato verbal
 - () Aguinaldo
 - () Vacaciones
 - () Trabajador por contrato
 - () Trabajador sin contrato
 - () Seguro médico
 - () AFORE
 - () INFONAVIT () Ninguno

¿Actualmente, a qué institución está afiliado(a) o inscrito(a) para recibir atención médica?

() Seguro social IMSS () PEMEX

() Instituto de Seguridad Social para las Fuerzas Armadas mexicanas (ISSFAM)

() Seguro estatal

() ISSSTE () CFE

() Seguro popular SSA

() Algún seguro privado

() Ninguno

• ¿Normalmente, cuánto dinero recibes mensualmente por tu trabajo? _____

3. Datos relativos al hogar

• ¿Además de ti, cuantas personas conforman tu hogar? _____

• ¿Cuántas mujeres conforman tu hogar? _____

• ¿Cuántos hombres conforman tu hogar? _____

• ¿Quién es el (la) jefe(a) del hogar? _____

4. Datos relativos a la vivienda

• Su vivienda es...

() Rentada

() Propia

() Prestada

() De asistencia

() De un familiar

() Propia, pero la están pagando

• Donde vive tu familia, ¿de qué material es la mayor parte del techo?

• Donde vive tu familia, ¿de qué material es la mayor parte de las paredes o muros?

• Donde vive tu familia, ¿de qué material es la mayor parte del piso?

• Donde vive tu familia, ¿cuántos cuartos tiene en total esta vivienda, contando la cocina?

• Donde vive tu familia, ¿cuántos cuartos usan para dormir?

• Donde vive tu familia, ¿con qué servicio sanitario cuentan?

- Con conexión de agua/ con descarga directa de agua
- Le echan agua con cubeta
- Pozo u hoyo negro
- Sin admisión de agua (letrina seca o húmeda)
- No tiene
- Otro (Especifique
 - Donde vive tu familia, ¿El servicio sanitario lo comparten con otra de vivienda?
 - Donde vive tu familia, ¿tienen agua corriente?
 - Donde vive tu familia, ¿cuál es la principal fuente de agua para beber?
- Garrafón
- Agua de pipa
- Agua de la llave dentro de la vivienda
- Agua de la llave fuera de la vivienda
- Acarreo
- Otro (Especifique)
 - ¿Tiene drenaje o desagüe conectado a la red pública?
 - ¿Hay luz eléctrica?

Anexo 4: Criterios de McDonald

Cuadro 1. Criterios de McDonald de 2017 para el diagnóstico de esclerosis múltiple en pacientes con un ataque al inicio (Thomson AJ *et. al.*, 2018).

	Número de lesiones con evidencia clínica objetiva	Datos adicionales necesarios para un diagnóstico de esclerosis múltiple
≥2 ataques clínicos	≥2	Ninguno*
≥2 ataques clínicos	1 (así como evidencia histórica clara de un ataque previo que involucró 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 MRI
1 ataque clínico	≥2	Diseminación en el tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por MRI o demostración de bandas oligoclonales específicas del CSF

1 ataque clínico	1	Diseminación en el espacio demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio diferente del SNC o por MRI Y Diseminación en el tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por MRI o demostración de bandas oligoclonales específicas del CSF
------------------	---	--

Si se cumplen los Criterios McDonald 2017 y no hay mejor explicación para la presentación clínica, el diagnóstico es esclerosis múltiple. Si se sospecha esclerosis múltiple en virtud de un síndrome clínicamente aislado pero los Criterios McDonald de 2017 no se cumplen por completo, el diagnóstico es posible esclerosis múltiple. Si durante la evaluación surge otro diagnóstico que explique mejor la presentación clínica, el diagnóstico no es esclerosis múltiple. Un ataque se define en el panel 1.

Anexo 5: Invitación a seminarios y pláticas informativas



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
EDUCO EN LA VERDAD Y EN EL HONOR

FACULTAD DE MEDICINA
POR LA VIDA Y LA SALUD

ABRIL-MAYO
2022

La Universidad Autónoma de Querétaro,
a través del Laboratorio de
Neuroinmunoendocrinología de la
Facultad de Medicina tiene el gusto de
invitarle a los:

**SEMINARIOS
EDUCATIVOS SOBRE
ESCLEROSIS
MÚLTIPLE**

Bienvenida.
Dra. Guadalupe Zaldívar Lelo de Larrea - Directora de la Facultad de Medicina

Resultados del estado de vitamina D en participantes con esclerosis múltiple.
Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez - Profesora investigadora Lab NIE

El estado psicosocial del paciente con esclerosis múltiple.
Diego Varela Garcia e Iván A. Martinez Rivera de la Licenciatura en Medicina

Efecto de la vitamina D y caracterización de la microbiota intestinal, como factores que modulan la inflamación en participantes con esclerosis múltiple.
Tesisistas Camila Rodríguez de la Licenciatura en IBT y Lic. Microb. Daiyé Molinet S.

Al final de cada sesión se resolverán dudas, inquietudes y comentarios.

LINK DE ACCESO A LA
SESIÓN DE MEET:
<https://meet.google.com/aba-yeiw-zfp>

PARA RECIBIR MÁS
INFORMACIÓN COMUNÍQUESE AL
CORREO:
nie.fm.uaq@gmail.com



* No se requieren pruebas adicionales para demostrar la diseminación en el espacio y el tiempo. Sin embargo, a menos que la resonancia magnética no sea posible, se debe obtener una resonancia magnética cerebral en todos los pacientes en los que se esté considerando el diagnóstico de esclerosis múltiple. Además, se debe considerar la resonancia magnética de la médula espinal o el examen del LCR en pacientes con evidencia clínica y de resonancia magnética insuficiente que apoye la esclerosis múltiple, con una presentación diferente a un síndrome típico clínicamente aislado o con características atípicas. Si se realizan pruebas de diagnóstico por imágenes u otras pruebas (p. Ej., 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 de un ataque pasado, en ausencia de hallazgos neurológicos objetivos documentados, puede incluir eventos históricos con síntomas y características evolutivas de un ataque desmielinizante inflamatorio previo; sin embargo, al menos un ataque debe estar respaldado por hallazgos objetivos. En ausencia de evidencia objetiva residual, se necesita precaución. Los criterios de resonancia magnética para la diseminación en el espacio se describen en el panel 5. Los criterios de resonancia magnética para la diseminación en el tiempo se describen en el panel 5. La presencia de bandas oligoclonales específicas del LCR no demuestra la diseminación en el tiempo, pero se puede sustituir al requisito para la demostración de esta medida