



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

**"NIVELES DE VITAMINA D Y SU ASOCIACIÓN CON FACTORES
INFLAMATORIOS EN PERSONAS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE".**

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el título de
Maestra en Ciencias en Neurometabolismo

Presenta:

LBT. Ana Laura Hernández Ledesma

Dirigido por:

Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez

Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez
Presidente

Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca
Co-Directora

Mtra. Lilia Susana Gallardo Vidal
Sinodal

Dra. María Ludivina Robles Osorio
Sinodal

Dra. María Elena Villagrán Herrera
Sinodal

Dr. Javier Ávila Morales
Director de la Facultad

Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca
Director de Investigación y Posgrado

Firma
Firma
Firma
Firma
Firma
Firma

**EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL LABORATORIO
INMUNOENDOCRINOLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE
INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE
LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO BAJO LA
DIRECCIÓN DE LA DRA. ADRIANA JHENY RODRÍGUEZ MÉNDEZ.**

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La Esclerosis Múltiple (EM) es una de las principales causas de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes. La interacción entre factores genéticos y ambientales es considerada importante para el desarrollo de la patología. En los últimos años destaca la propuesta sobre el déficit de vitamina D (VD) como detonante de la respuesta auto-inmunitaria inflamatoria característica de la EM, asociación que ha sido poco evaluada. **OBJETIVOS.** Evaluar la asociación entre los niveles de VD sérica y proteínas inflamatorias (interleucina 17 e interleucina 1 β) en personas con EM. **MATERIALES Y MÉTODOS.** Se aplicaron 8 instrumentos para realizar una caracterización del estado psico-social de 25 personas con EM. Se determinaron los niveles séricos de vitamina D, interleucina 17 e interleucina 1 β mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas. Se determinó la densidad mineral ósea de los participantes mediante DXA. **RESULTADOS.** Se observó presencia de síntomas de depresión y ansiedad en 36% y 80% de la población, respectivamente. El 100% de los participantes presentó niveles insuficientes de vitamina D (<30 ng/ml), con una media de 17.3 ± 4.5 ng/ml. Interleucina 1 β fue detectada en el 100% de los participantes, con una media de 0.10 ± 0.04 pg/ml; mientras que interleucina 17 fue detectada en 24% de la población con una media de 3.91 ± 4.18 pg/ml, resultados contradictorios a otros estudios en población mexicana. No encontramos correlaciones estadísticamente significativas entre el nivel sérico de VD y los niveles de proteínas inflamatorias. **CONCLUSIÓN.** Se observó una alta prevalencia de déficit de VD, así como de osteopenia y osteoporosis, sin embargo no se encontraron correlaciones con las proteínas inflamatorias. Existen factores como el medicamento, carga hormonal o dieta que necesitan ser evaluados para tener un mejor panorama del estado del paciente con EM. Los resultados obtenidos evidencian alteraciones importantes en la población de estudio. Es necesario proponer una evaluación integral e interdisciplinaria que permita brindar a las personas con EM un diagnóstico, tratamiento y seguimiento adecuado que mejoren su calidad de vida.

(Palabras clave: Esclerosis Múltiple, Vitamina D, inflamación)

SUMMARY

INTRODUCTION. Multiple Sclerosis (MS) is one of the main causes of non-traumatic neurological disability in young adults. The interaction between genetic and environmental factors is considered important for the development of MS. In recent years, vitamin D (VD) deficiency has been proposed as a trigger for the inflammatory autoimmune response characteristic of MS, an association that has been little evaluated. **OBJECTIVES.** The aim of this study was to evaluate the association between serum VD levels and inflammatory proteins (interleukin 17 and interleukin 1 β) in people with MS. **MATERIALS AND METHODS.** Eight instruments were applied to characterize the psycho-social status of 25 people with MS. Serum levels of VD, interleukin 17 and interleukin 1 β were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. We determined the bone mineral density of the participants using DXA. **RESULTS.** Symptoms of depression and anxiety were observed in 36% and 80% of the population, respectively. 100% of participants had insufficient levels of vitamin D (<30 ng/ml), with a mean of 17.3 ± 4.5 ng/ml. Interleukin 1 β was detected in 100% of participants, with a mean of 0.10 ± 0.04 pg/ml; while interleukin 17 was detected in 24% of the population with a mean of 3.91 ± 4.18 pg/ml, in contrast with other studies in mexican population. We did not found statistically significant correlations between the serum level of VD and levels of inflammatory proteins. **CONCLUSION.** There was a high prevalence of VD deficit, as well as osteopenia and osteoporosis, but no correlation was found with inflammatory proteins. There are factors such as medication, hormones levels or diet that need to be evaluated to have a better picture of the person's condition. The results evidenced important alterations in the study population. It is necessary to propose an integrative and interdisciplinary evaluation that allows people with MS to have an adequated diagnosis, treatment and follow-up that improve their quality of life.

(**Key words:** multiple sclerosis, vitamin D, inflammation)

1. Tabla de contenido

| | | |
|-------|--|----|
| 1. | INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.1 | VITAMINA D..... | 1 |
| 1.1.1 | <i>OBTENCIÓN Y METABOLISMO</i> | 1 |
| 1.1.2 | <i>ACTIVIDAD BIOLÓGICA</i> | 2 |
| 1.1.3 | <i>ALTERACIONES FISIOLÓGICAS ASOCIADAS A DEFICIENCIA/INSUFICIENCIA DE VD</i> | 9 |
| 1.2 | ESCLEROSIS MÚLTIPLE | 12 |
| 1.2.1 | <i>DEFINICIÓN</i> | 12 |
| 1.2.2 | <i>ETIOLOGÍA</i> | 12 |
| 1.2.3 | <i>CLASIFICACIÓN</i> | 13 |
| 1.2.4 | <i>FACTORES PSICO-SOCIALES</i> | 13 |
| 1.2.5 | <i>EPIDEMIOLOGÍA</i> | 15 |
| 1.3 | VITAMINA D Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE..... | 15 |
| 1.3.1 | <i>MECANISMOS ASOCIADOS A LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE</i> | 15 |
| 1.3.2 | <i>ESTUDIOS PREVIOS</i> | 17 |
| 1.4 | ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN MÉXICO..... | 17 |
| 2. | HIPÓTESIS | 19 |
| 3. | OBJETIVOS | 19 |
| 3.1 | OBJETIVO GENERAL | 19 |
| 3.2 | OBJETIVOS PARTICULARES | 19 |
| 4. | METODOLOGÍA..... | 20 |
| 4.1 | TIPO DE ESTUDIO | 20 |
| 4.2 | DEFINICIÓN DEL UNIVERSO | 20 |
| 4.3 | CRITERIOS | 20 |
| 4.3.1 | <i>INCLUSIÓN</i> | 20 |
| 4.3.2 | <i>EXCLUSIÓN</i> | 20 |
| 4.3.3 | <i>ELIMINACIÓN</i> | 20 |
| 4.3.4 | <i>TAMAÑO DE LA MUESTRA</i> | 20 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 4.4 | CONSIDERACIONES ÉTICAS..... | 21 |
| 4.5 | MÉTODOS..... | 21 |
| 4.5.1 | OBTENCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS | 22 |
| 4.5.2 | CARACTERIZACIÓN..... | 22 |
| 4.5.3 | DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE VITAMINA D SÉRICA..... | 28 |
| 4.5.4 | DETERMINACIÓN DE PROTEÍNAS INFLAMATORIAS SÉRICAS..... | 29 |
| 4.5.5 | EVALUACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA | 30 |
| 4.5.6 | ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... | 33 |
| 5. | RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 34 |
| 5.1 | CARACTERIZACIÓN | 34 |
| 5.1.1 | CLÍNICA..... | 34 |
| 5.1.2 | PSICOSOCIAL..... | 43 |
| 5.2 | DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE VITAMINA D SÉRICA | 50 |
| 5.3 | DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE PROTEÍNAS INFLAMATORIAS | 52 |
| 5.4 | EVALUACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA..... | 54 |
| 5.5 | ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 60 |
| 5.5.1 | CORRELACIONES | 60 |
| 6. | DISCUSIÓN | 83 |
| 6.1 | CARACTERIZACIÓN | 83 |
| 6.1.1 | CLÍNICA..... | 83 |
| 6.1.2 | PSICO-SOCIAL | 84 |
| 6.2 | DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE VITAMINA D SÉRICA | 87 |
| 6.3 | DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE PROTEÍNAS INFLAMATORIAS | 88 |
| 6.4 | EVALUACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA..... | 91 |
| 6.5 | CORRELACIONES..... | 92 |
| 7. | CONCLUSIÓN | 98 |
| 8. | REFERENCIAS..... | 100 |
| 9. | ANEXOS | 111 |
| 9.1 | CRITERIOS DE McDONALD | 111 |
| 9.2 | CONSENTIMIENTO INFORMADO..... | 112 |

| | | |
|------|---|-----|
| 9.3 | HISTORIA CLÍNICA | 116 |
| 9.4 | CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA DE LA OMS (WHOQOL-BREF) | 118 |
| 9.5 | INVENTARIO DE ESTRATEGIAS DE AFRONTAMIENTO | 122 |
| 9.6 | INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK (BDI-II) | 124 |
| 9.7 | INVENTARIO DE ANSIEDAD DE BECK (BAI) | 126 |
| 9.8 | CUESTIONARIO DE APOYO SOCIAL FUNCIONAL DUKE-UNC-11 | 127 |
| 9.9 | PRUEBA DE FUNCIONAMIENTO FAMILIAR (FF-SIL)..... | 128 |
| 9.10 | ESCALA DE SEVERIDAD DE LA FATIGA (FSS) | 129 |
| 9.11 | CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN DE DISCAPACIDAD DE LA OMS (WHODAS) | 130 |
| 9.12 | INTERPRETACIÓN DE DOMINIOS WHOQOL-BREF | 134 |

INDICE DE TABLAS.

| | |
|--|----|
| TABLA 1. COMPARACIÓN DE NIVELES DE VITAMINA D (VD) EN DIFERENTES POBLACIONES. | 17 |
| TABLA 2. DOMINIOS EVALUADOS EN EL CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA WHOQOL- BREF..... | 24 |
| TABLA 3. DOMINIOS EVALUADOS EN EL INVENTARIO DE ESTRATEGIAS DE AFRONTAMIENTO DE LA ENFERMEDAD | 26 |
| TABLA 4. CRITERIOS DE INTERPRETACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD DEL PUNTAJE T..... | 31 |
| TABLA 5. CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS..... | 35 |
| TABLA 6. DATOS CLÍNICOS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO..... | 37 |
| TABLA 7. VARIABLES DE BIOMETRÍA HEMÁTICA EN POBLACIÓN DE ESTUDIO..... | 40 |
| TABLA 8. VARIABLES DE BIOQUÍMICA SANGUÍNEA Y PERFIL DE LÍPIDOS EN POBLACIÓN DE ESTUDIO..... | 42 |
| TABLA 9. FRECUENCIA DEL USO DE ESTRATEGIAS DE AFRONTAMIENTO..... | 45 |
| TABLA 10. DATOS DE COMPOSICIÓN CORPORAL Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA. DMO: DENSIDAD MINERAL ÓSEA..... | 54 |

ÍNDICE DE FIGURAS.

| | |
|--|----|
| FIGURA 1. PRODUCCIÓN Y METABOLISMO DE LA VITAMINA D. | 2 |
| FIGURA 2. VÍAS DE SEÑALIZACIÓN MEDIADAS POR VITAMINA D. | 3 |
| FIGURA 3. FASES DE LA REMODELACIÓN DEL HUESO. | 5 |
| FIGURA 4. CAMBIOS EN LA MASA ÓSEA A TRAVÉS DE LA EDAD. | 6 |
| FIGURA 5. EFECTO DE LA VITAMINA D, EN CONDICIONES ÓPTIMAS, SOBRE CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO. | 8 |
| FIGURA 6. PRINCIPALES CONSECUENCIAS DE SALUD QUE SE HAN ASOCIADO A DEFICIENCIAS EN VITAMINA D. | 10 |
| FIGURA 7. PRINCIPALES CONSECUENCIAS DE SALUD QUE SE HAN ASOCIADO A DEFICIENCIAS EN VITAMINA D. | 11 |
| FIGURA 8. COMPARACIÓN ENTRE LA PREVALENCIA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE (A) Y LA EXPOSICIÓN A LUZ SOLAR (B)..... | 16 |
| FIGURA 9. REGIONES FEMORALES EVALUADAS MEDIANTE ABSORCIOMETRÍA DUAL DE RAYOS X (DXA)..... | 32 |
| FIGURA 10. COMPARACIÓN ENTRE EL DIAGNÓSTICO INICIAL Y ACTUAL DE LOS VOLUNTARIOS. | 36 |
| FIGURA 11. FRECUENCIA DE LOS TRATAMIENTOS ENTRE EL TOTAL DE PACIENTES Y LOS DIFERENTES GRUPOS DE DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE..... | 38 |
| FIGURA 12. FRECUENCIA DE SIGNOS CLÍNICOS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO..... | 39 |
| FIGURA 13. ESTADO DE NIVELES DE PERFIL DE LÍPIDOS CON RELACIÓN A SUS RESPECTIVOS VALORES DE REFERENCIA. | 43 |
| FIGURA 14. DOMINIOS EVALUADOS EN EL CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA WHOQOL-BREF..... | 44 |
| FIGURA 15. FRECUENCIA EN EL USO DE LAS DIFERENTES ESTRATEGIAS DE AFRONTAMIENTO PARA LOS DIFERENTES GRUPOS DE DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE..... | 46 |
| FIGURA 16. PRESENCIA Y SEVERIDAD DE SÍNTOMAS DE DEPRESIÓN EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE. | 47 |
| FIGURA 17. PRESENCIA Y SEVERIDAD DE SÍNTOMAS DE ANSIEDAD EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE. | 48 |

| | |
|---|----|
| FIGURA 18. PERCEPCIÓN DEL APOYO SOCIAL. | 49 |
| FIGURA 19. PORCENTAJES OBTENIDOS PARA LOS DIFERENTES DOMINIOS EVALUADOS EN EL CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN DE DISCAPACIDAD DE LA OMS (WHODAS 2.0).50 | |
| FIGURA 20. NIVELES DE VITAMINA D OBTENIDOS POR GRUPOS DEL TIPO DE DIAGNÓSTICO (A) Y POR ESTADO DE SALUD ÓSEA (B). | 51 |
| FIGURA 21. NIVELES DE INTERLEUCINA 1B (IL-1 B) (A) E INTERLEUCINA 17 (IL-17) (B) CON RELACIÓN AL TIPO DE DIAGNÓSTICO..... | 53 |
| FIGURA 22. DIAGNÓSTICO DE SALUD ÓSEA PARA CADA UNA DE LAS REGIONES EVALUADAS. | 55 |
| FIGURA 23. DIAGNÓSTICO DE SALUD ÓSEA CON RELACIÓN AL DIAGNÓSTICO DEL TIPO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE | 56 |
| FIGURA 24. VALORES DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA OBTENIDOS PARA LAS DIFERENTES REGIONES EVALUADAS. | 57 |
| FIGURA 25. REGIÓN FEMORAL, LUMBAR Y CUERPO COMPLETO DE PACIENTES FEMENINAS CON 3 DIFERENTES DIAGNÓSTICOS DE SALUD ÓSEA. | 58 |
| FIGURA 26. REGIÓN FEMORAL, LUMBAR Y CUERPO COMPLETO DE PACIENTES MASCULINOS CON 3 DIFERENTES DIAGNÓSTICOS DE SALUD ÓSEA. | 59 |
| FIGURA 27. ASOCIACIONES ENCONTRADAS ENTRE FACTORES DE BIOQUÍMICA Y BIOMETRÍA HEMÁTICA CON RELACIÓN A LA EVOLUCIÓN DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE. | 61 |
| FIGURA 28. ASOCIACIONES ENCONTRADAS ENTRE FACTORES PSICO-SOCIALES Y LA EVOLUCIÓN DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE..... | 63 |
| FIGURA 29. ASOCIACIONES ENCONTRADAS ENTRE FACTORES DE COMPOSICIÓN CORPORAL Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA CON LA EVOLUCIÓN DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE..... | 64 |
| FIGURA 30. ASOCIACIONES ENCONTRADAS ENTRE FACTORES PSICO-SOCIALES Y BIOQUÍMICOS..... | 65 |
| FIGURA 31. ASOCIACIONES ENCONTRADAS ENTRE FACTORES DE BIOMETRÍA HEMÁTICA Y ESTRATEGIAS DE AFRONTAMIENTO. | 67 |
| FIGURA 32. ASOCIACIONES ENCONTRADAS ENTRE FACTORES DE BIOMETRÍA HEMÁTICA Y ESTRATEGIAS DE AFRONTAMIENTO. | 68 |
| FIGURA 33. ASOCIACIONES ENCONTRADAS ENTRE FACTORES BIOQUÍMICOS Y PSICO- SOCIALES..... | 70 |
| FIGURA 34. ASOCIACIONES ENCONTRADAS ENTRE FACTORES HEMÁTICOS Y DEL DXA... | 72 |

| | |
|--|----|
| FIGURA 35. ASOCIACIONES ENCONTRADAS ENTRE FACTORES BIOQUÍMICOS Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA..... | 73 |
| FIGURA 36. ASOCIACIONES ENCONTRADAS ENTRE BIOMARCADORES Y FACTORES BIOQUÍMICOS Y HEMÁTICOS. IL-1: INTERLEUCINA 1; IL-17: INTERLEUCINA 17; HDL: LIPOPROTEÍNA DE ALTA DENSIDAD; VLDL: LIPOPROTEÍNA DE MUY BAJA DENSIDAD; MCH: HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA..... | 75 |
| FIGURA 37. ASOCIACIONES ENCONTRADAS ENTRE CALIDAD DE VIDA (WHOQOL-BREF) Y VARIABLES PSICOSOCIALES..... | 76 |
| FIGURA 38. ASOCIACIONES ENCONTRADAS ENTRE CALIDAD DE VIDA Y ESTRATEGIAS DE AFRONTAMIENTO..... | 78 |
| FIGURA 39. ASOCIACIONES ENCONTRADAS ENTRE WHODAS Y VARIABLES PSICOSOCIALES..... | 79 |
| FIGURA 40. ASOCIACIONES ENCONTRADAS ENTRE VARIABLES PSICOSOCIALES Y ESTRATEGIAS DE AFRONTAMIENTO..... | 81 |

1. INTRODUCCIÓN

1.1 VITAMINA D

1.1.1 OBTENCIÓN Y METABOLISMO

Se denomina como vitamina D a un grupo de moléculas liposolubles, conocidas también como secoesteroides debido a su similitud con los esteroides, con excepción en la ruptura del segundo anillo. De manera clásica el término vitamina D se utiliza para hacer referencia a la vitamina D₃, también conocida como colecalciferol (Fórmula química: C₂₇H₄₄O; peso molecular: 384.64 g/mol).

Fisiológicamente existen dos fuentes de obtención de la vitamina D:

- La síntesis de colecalciferol en la piel (vitamina D₃) a partir del 7-deshidroxicolesterol (pro vitamina D) gracias a la exposición a radiación ultravioleta (290-315 nm). Esta fuente representa entre el 80 y 90% de la vitamina D fisiológica total (Al Mheid, Patel, Tangpricha, & Quyyumi, 2013; Zittermann & Gummert, 2010).
- La ingesta de alimentos, ya sea por la obtención de ergocalciferol (vitamina D₂) en alimentos como hongos o mediante la obtención del colecalciferol a partir de alimentos como aceites de pescado o yemas de huevo. Se ha reportado que la ingesta de 1 µg de VD puede representar un aumento de 1 a 3 nmol/L en la concentración de vitamina D circulante y que la ingesta diaria de vitamina D se encuentra por debajo de los 5 µg, por lo que se considera que esta fuente representa entre el 10 y 20% de la vitamina D fisiológica total (Al Mheid et al., 2013; Zittermann & Gummert, 2010).

Sin importar la fuente de obtención, la vitamina D es blanco de dos procesos de hidroxilación: el primero en hígado y el segundo en el riñón (Figura 1). La primera hidroxilación es realizada por enzimas mitocondriales y microsomales del hígado (CYP27A1, CYP2R1) y tiene como resultado la formación de la 25-hidroxivitamina D (25D). La segunda hidroxilación es catalizada por la 1-α-hidroxilasa del riñón (CYP27B1) y tiene como producto la forma hormonal y activa de la vitamina D: la 1,25-OH D₃ (1,25D) o calcitriol (Al Mheid et al., 2013; White, 2012).

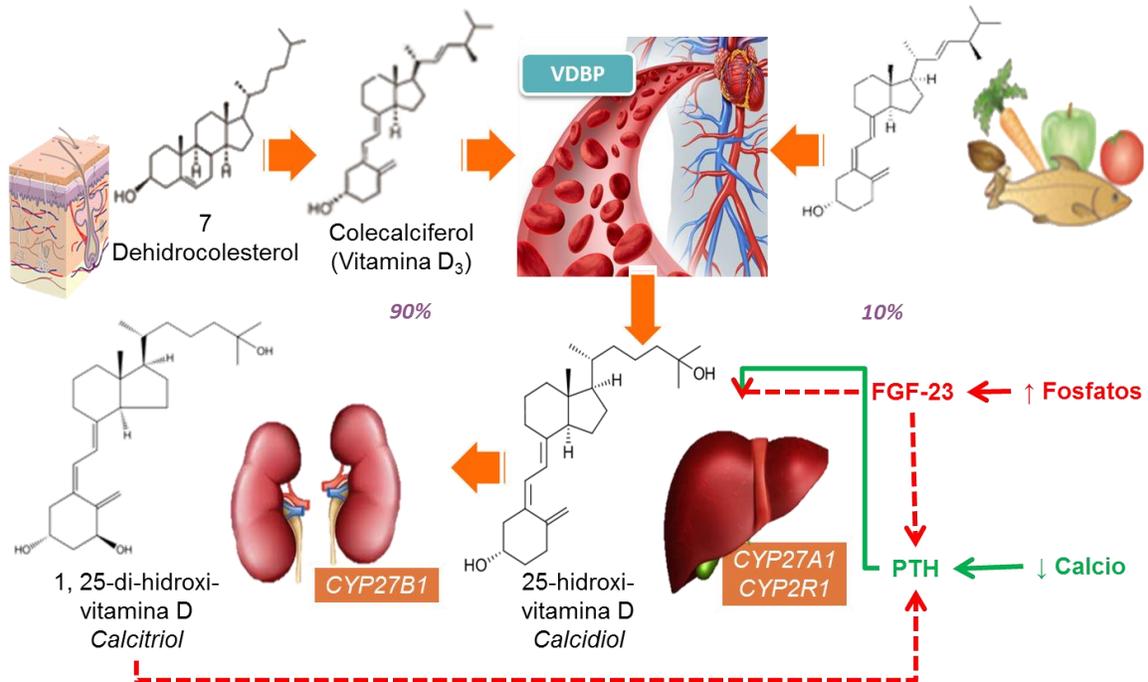


Figura 1. Producción y metabolismo de la vitamina D.

Con línea continua y verde se representan los estímulos positivos para la síntesis de vitamina D, con línea punteada y roja se representan los estímulos negativos para la síntesis de vitamina D. VDBP: proteína de unión a vitamina D; PTH: hormona paratiroidea; FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23; CYP: citocromo P450.

La 25-hidroxivitamina D (25D) es la forma circulante más común y se encuentra en más del 99% de su totalidad unida a proteínas séricas (proteínas de unión a VD: VDBP) lo que le brinda una mayor estabilidad y permite presentar una vida media de 2 a 3 semanas. Esta característica, aunada a que su concentración circulante es 1000 veces mayor que la de la 1,25D, favorece que la 25D sea el blanco más utilizado para evaluar el estado de vitamina D de un individuo. La cromatografía líquida acoplada a espectroscopia de masas es el estándar de oro utilizado para la medición de 25D (Al Mheid et al., 2013; Holick et al., 2015; Zittermann & Gummert, 2010).

1.1.2 ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Al igual que con otros neuroesteroides se cree que la actividad de la vitamina D puede estar mediada por dos tipos de receptores: el receptor de vitamina D (VDR) y el elemento de unión a esteroides de respuesta rápida asociado a membrana (MARRS) (Fernandes de Abreu, Eyles, & Féron, 2009).

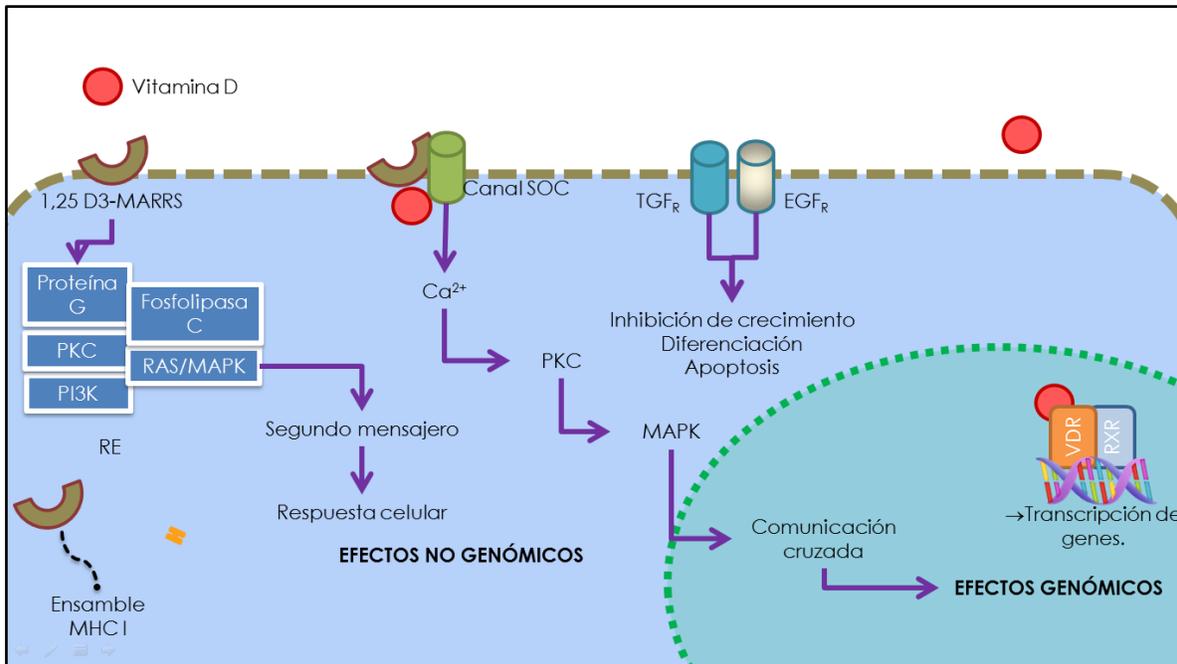


Figura 2. Vías de señalización mediadas por vitamina D.

VDR: receptor de vitamina D; RXR: receptor retinoide X; MARRS: elemento de unión a esteroides de respuesta rápida asociado a membrana; Ca²⁺: iones calcio; TGF_R: receptor del factor transformador de crecimiento; EGF_R: receptor del factor de crecimiento epidermal; RE: retículo endoplasmático; MHC I: complejo mayor de histocompatibilidad I; PKC: proteínquinasa C; PI3K: fosfoinositol 3 cinasa; MAPK: proteínas quinasas activadas por mitógenos (Fernandes de Abreu et al., 2009)

El VDR es una fosfoproteína de 427 aminoácidos y 48 kDa, cuyo gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 12. Pertenece a la súper-familia de receptores nucleares, subfamilia 1. Es un receptor nuclear que actúa como factor de transcripción dependiente de la 1,25D (**Figura 2**). Posee un dominio de unión al DNA (24-89 aminoácidos), un dominio de unión al ligando (126-427 aminoácidos) y una bisagra conectiva (Molnár, 2014). La vía mediada por el VDR inicia con la unión de la 1,25D al VDR, el cual es fosforilado posteriormente y forma un heterodímero con el receptor retinoide X (RXR). Posteriormente el complejo 1,25D-RXR-VDR se une a elementos de respuesta a vitamina D (VDRE) localizados a lo largo del DNA, los cuales pueden estimular o inhibir la expresión de diferentes genes (Fernandes de Abreu et al., 2009; Kamen & Tangpricha, 2010). Se ha visto, por ejemplo, que la unión del complejo 1,25D-RXR-VDR al VDRE puede favorecer la activación de genes relacionados con la osteopontina, la catelicidina, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), el antígeno leucocitario humano (HLA-DRB1*15), el factor de crecimiento

nervioso (NGF), el receptor a neurotrofina de baja afinidad (P75NTR), el factor transformador de crecimiento (TGF- β) y la calbindina; mientras reprime la expresión de genes relacionados con la PTH y CYP27B1 (Lai & Fang, 2013)

Por otra parte se ha reportado que el reconocimiento de la 1,25D por parte del elemento de unión a esteroides de respuesta rápida asociado a membrana (MARSS) puede inducir respuestas rápidas de carácter no-genómico como la regulación de la actividad de la adenilato ciclasa, la fosfolipasa C (PLC), la proteína-kinasa C (PKC) y las proteínas Scr. Además puede inducir la liberación de Ca^{2+} a partir de almacenes intracelulares, así como la recaptura de Ca^{2+} extracelular a partir de canales SOC. También se ha observado que la 1,25D puede modular el ciclo celular vía los receptores del factor transformador de crecimiento (TGF) y el factor de crecimiento epidermal (EGF). Finalmente, al encontrarse en el retículo endoplasmático, la señalización mediada por MARSS está involucrada en el ensamblaje del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (MHC I) (Fernandes de Abreu et al., 2009).

1.1.2.1 VÍA CLÁSICA DE LA VD

La principal función fisiológica de la vitamina D es la de actuar como una hormona calcitrópica. En condiciones de hipocalcemia se induce la secreción de la hormona paratiroidea (PTH), la cual genera un decremento en la liberación de Ca^{2+} en riñón, inhibe la reabsorción de fosfato y promueve la síntesis de 1,25D; lo que promueve el aumento de Ca^{2+} activo y favorece el transporte de fosfato en el intestino y la reabsorción de Ca^{2+} en riñón. Simultáneamente, la 1,25D favorece el intercambio de Ca^{2+} en hueso y estimula la secreción de la hormona fosfaturica mayor (FGF23) en osteocitos, lo que inhibe la reabsorción de fosfatos a nivel renal y disminuye la producción de la 1,25D. Esta combinación inhibe la síntesis de la PTH, lo que crea un control por retroalimentación negativa, favoreciendo el mantenimiento de los niveles de Ca^{2+} y por tanto, la correcta mineralización ósea y el mantenimiento de la masa ósea adecuada (**Figura 1**). Esta vía es conocida como la vía clásica de la vitamina D (Verstuyf, Carmeliet, Bouillon, & Mathieu, 2010).

El hueso es un tejido conectivo mineralizado compuesto por 4 tipos de células: osteoblastos, osteocitos, osteoclastos y las células lineales. Además de los componentes celulares la estructura ósea cuenta con una matriz orgánica compuesta por fibras de colágeno, agua, proteínas, lípidos y sales minerales, principalmente calcio y fósforo (Florencio-Silva, Sasso, Sasso-Cerri, Simões, & Cerri, 2015).

El tejido óseo se encuentra en continua remodelación, un proceso complejo que permite la renovación constante de sus componentes mediante 3 fases: la resorción (reabsorción) mediada por osteoclastos, la transición (o periodo reverso) y la formación del hueso nuevo a partir de los osteoblastos (**Figura 3**). El proceso de remodelación es importante para el crecimiento óseo, la adaptación del esqueleto, la recuperación de fracturas, la formación y mantenimiento de la masa ósea, la homeostasis de calcio, entre otros (Christakos et al., 2013).

Adicionalmente, en el tejido óseo se lleva a cabo un proceso de mineralización (calcificación), el cual es mediado por los osteocitos y puede estar regulado por los niveles de calcio, fósforo y vitamina (Florencio-Silva et al., 2015).

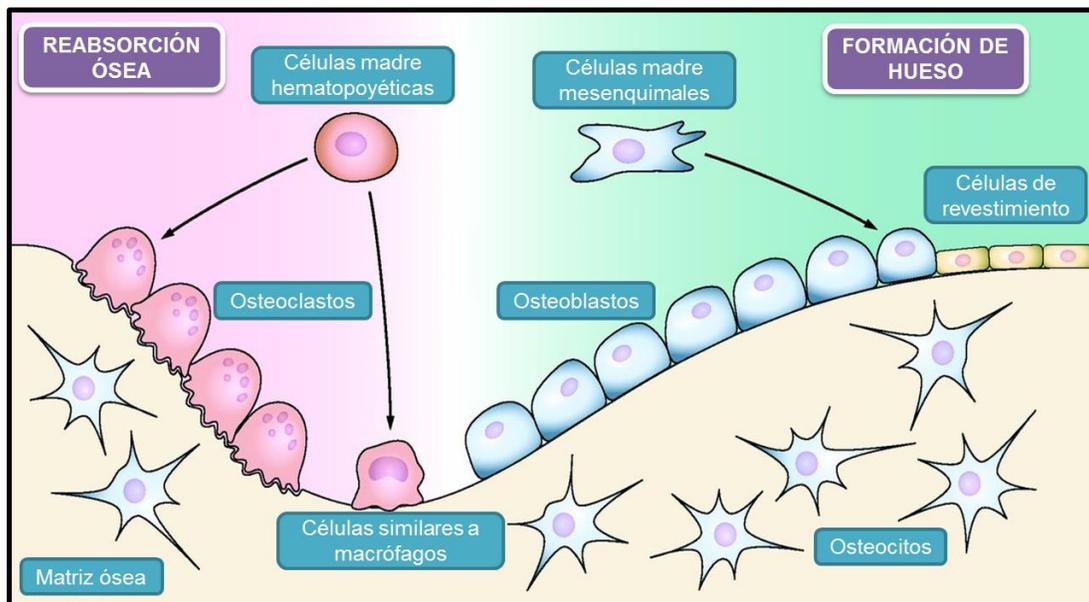


Figura 3. Fases de la remodelación del hueso.

Para una correcta funcionalidad del sistema óseo se requiere un equilibrio entre las fases de resorción, formación y mineralización, mediada por diferentes factores como algunas hormonas y citocinas. Dentro de los componentes más relevantes para el mantenimiento de este equilibrio se encuentran las hormonas tiroideas que tienen participación activa en el reclutamiento, maduración y correcta actividad de los osteoblastos y osteoclastos y que además, tienen la capacidad de modificar las concentraciones de calcio, fósforo, vitamina D y PTH (Christakos et al., 2013; Florencio-Silva et al., 2015).

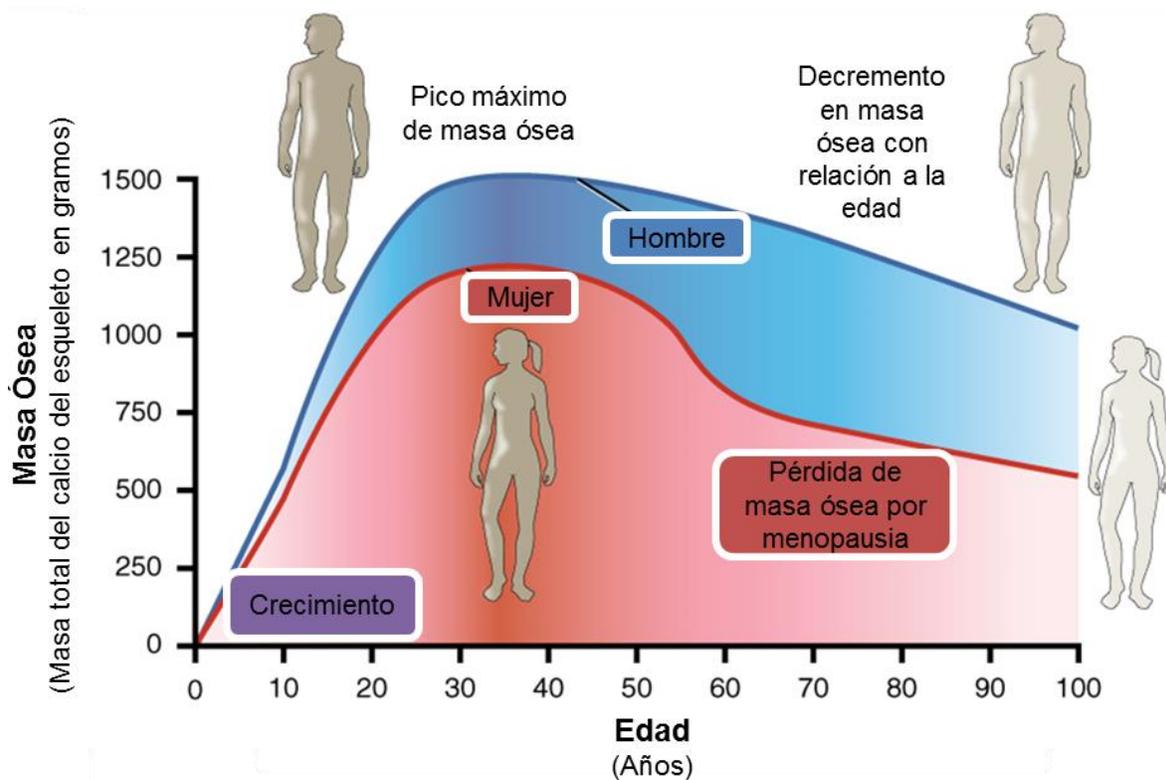


Figura 4. Cambios en la masa ósea a través de la edad.

La densidad mineral ósea (DMO), también conocida como masa ósea, sufre cambios a lo largo de la vida, los cuales se dividen en 3 fases: la primera comprende los primeros 30 años de vida y se ve caracterizada por el crecimiento en proporción de los huesos (longitud y diámetro); la segunda fase comprende de los 30 a los 40 años, durante los cuales se alcanza una meseta en la masa ósea; finalmente la tercera etapa comienza a los 40 años y está caracterizada por una

pérdida ósea gradual debido a la edad y, en el caso de las mujeres, a los cambios hormonales propios de la edad (**Figura 4**) (Granela Cortiñas et al., 2011).

1.1.2.2 VITAMINA D COMO INMUNOMODULADOR

La mayoría de células inmunitarias tienen la capacidad de expresar el receptor para vitamina D, la cual es regulada de manera positiva por la activación y diferenciación de las mismas células inmunitarias. Se ha propuesto que esta acción puede estar mediada por la interacción directa con la forma activa de la VD, la conversión autócrina a partir de la 25 (OH) D, por efectos parácrinos tras la conversión de la 25 (OH) D por parte de monocitos y células dendríticas e inclusive se ha propuesto una activación indirecta mediada por células presentadoras de antígeno (Lang, Wang, Chiang, & Lu, 2014) La activación del VDR en células inmunitarias se ha asociado con alteraciones en los procesos de transcripción, proliferación y diferenciación celular (Smolders, Damoiseaux, Menheere, & Hupperts, 2008).

De igual manera se ha reportado que las células inmunitarias tienen la capacidad de expresar las enzimas CYP27A1, la CYP2R1 y CYP27B1, necesarias para las hidroxilaciones de la vitamina D a su forma 25D y 1,25D (Verstuyf et al., 2010).

Uno de los primeros descubrimientos sobre la relación de la vitamina D y el sistema inmunitario fue la síntesis localizada de la 1,25D en monocitos de manera normal durante el desarrollo de la inmunidad innata. Cuando se activa el receptor tipo Toll (TLR 2/1) tras reconocer algún patógeno bacteriano se induce la expresión de CYP27B1 y el VDR en macrófagos. Esta síntesis modula la expresión de genes blancos del receptor de vitamina D como CYP24A1. Además, se ha reportado la existencia de un VDRE específico en el promotor de los genes para: catelicidina (LL-37), una proteína relacionada con la eliminación de bacterias intracelulares; y β -defensina 2 (DEFB4), que en conjunto con la activación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B) induce la expresión de DEFB4, una proteína con acción antibacteriana (Hewison, 2010).

En macrófagos son diversos factores activadores y diferenciadores que actúan de manera simultánea para activar la cascada de señalización necesaria para la activación de CYP27B1 como interferón- γ (IFN- γ), lipopolisacáridos, acetato de miristato de forbol y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) (Verstuyf y cols., 2010). Al estar bajo el estímulo de la vitamina D la producción y secreción de algunas citocinas como IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 y TNF- α se inhibe en monocitos (Aranow, 2011)(Aranow, 2011), además de la reducción de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC-II) y algunos otros marcadores de superficie, como aumento en producción de prostaglandina E2 (Aranow, 2011; Smolders et al., 2008).

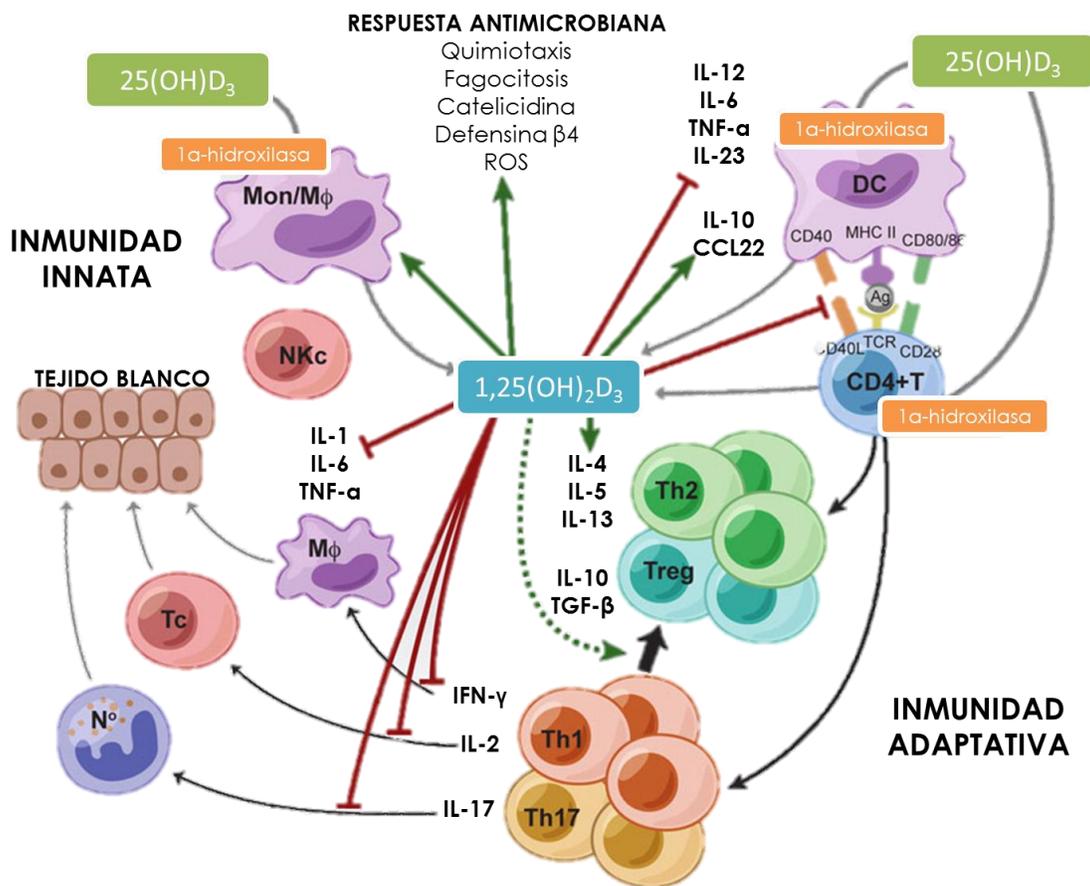


Figura 5. Efecto de la vitamina D, en condiciones óptimas, sobre células del sistema inmunitario (Mathieu, 2011).

En células dendríticas (CD's) se ha observado, al igual que en monocitos, un decremento en la expresión del MHC-II e IL-12, mediante esta vía se inhibe

indirectamente la respuesta tipo Th1, lo que promueve un aumento en la secreción de IL-10, mediada por las células T reguladoras tipo 1 (Tr1) (Smolders et al., 2008; Verstuyf et al., 2010).

Las alteraciones en los patrones de expresión de citocinas que se generan ante el estímulo con VD favorecen la diferenciación de los linfocitos T hacia linfocitos colaboradores Th CD4+, disminuyendo la diferenciación y desarrollo de linfocitos citotóxicos CD8+ (**Figura 5**). (Verstuyf et al., 2010).

El efecto más significativo es el cambio que se produce en los linfocitos T de un fenotipo T colaborador 1 (Th1), de la mano con la disminución de la expresión de IFN- γ , IL-17 e IL-2, hacia un fenotipo tipo Th2, con un aumento en la expresión de IL-5 e IL-10. Además, se ha reportado que la vitamina D tiene la capacidad de inhibir la expresión de IL-6, citocina importante en la diferenciación de células Th17. La inducción de células T regulatorias (Tregs) Foxp3+ también se ve favorecida por la presencia de vitamina D; se ha reportado una correlación positiva entre los niveles de 25D sérica y la capacidad de las células Tregs para inhibir la proliferación de linfocitos Th17 y Th1 (Kamen & Tangpricha, 2010).

Se ha reportado que la administración de calcitriol genera una inhibición en la secreción de citocinas proinflamatorias, mayoritariamente Th1 y Th17 como interleucina 2 (IL-2), interferón gamma (IFN- γ), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-9, IL-22, IL-17 e IL-21; mientras promueve la expresión de citocinas anti-inflamatorias Th2 como IL-3, IL-4, IL-5 e IL-10 y favorece la expresión de genes y moléculas relacionados con linfocitos T reguladores (Tregs) como IL-10 y TGF- β (Lang et al., 2014).

También, se ha observado que la vitamina D tiene la capacidad de inhibir la proliferación, diferenciación y actividad (producción de inmunoglobulinas) de los linfocitos B (Aranow, 2011).

1.1.3 ALTERACIONES FISIOLÓGICAS ASOCIADAS A DEFICIENCIA/INSUFICIENCIA DE VD

A nivel internacional se ha generado un amplio debate sobre los niveles óptimos o suficientes de vitamina D. De manera general se han establecido 3

intervalos de concentración de VD circulante: suficiencia (40-50 ng/ml, 100-125 nmol/L), insuficiencia (20-40 ng/ml, 50-100 nmol/L) y deficiencia (0-20 ng/ml, 0-50 nmol/L). Adicionalmente se ha reportado que la concentración de VD necesaria para producir una intoxicación debe ser superior a 150 ng/ml (375 nmol/L) (Holick et al., 2015).

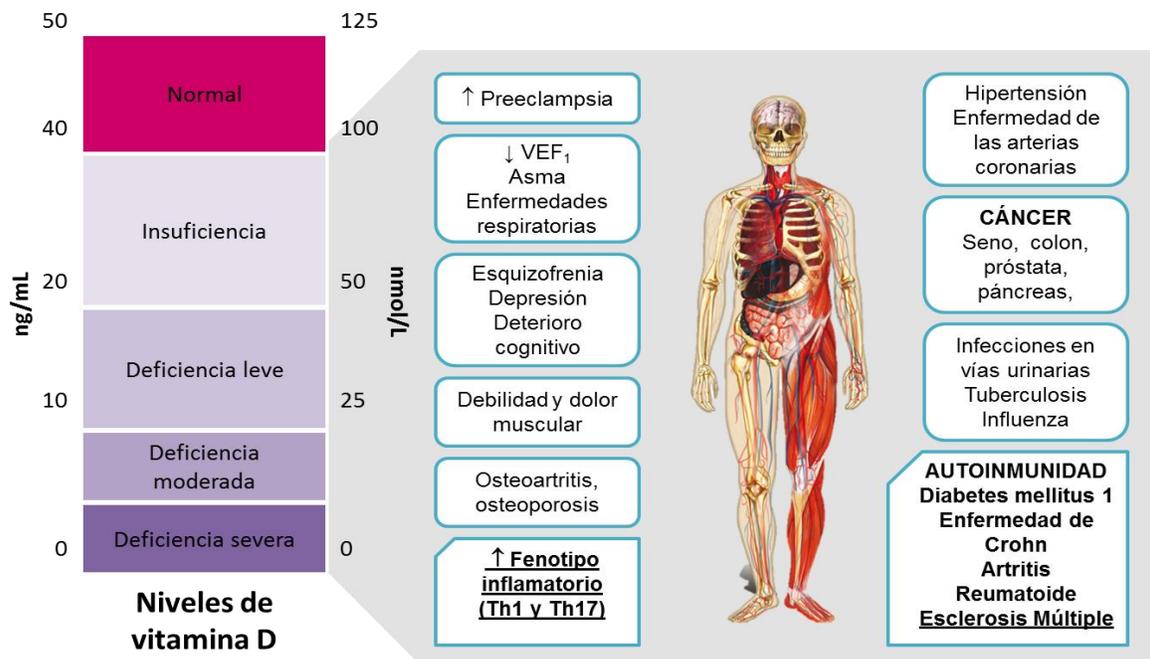


Figura 6. Principales consecuencias de salud que se han asociado a deficiencias en vitamina D (Holick & Chen, 2008).

Son diversas las consecuencias de salud que se han relacionado con deficiencia en la concentración de vitamina D (Figura 6). Para fines de este trabajo nos enfocaremos en 2: el efecto en tejido óseo y el efecto en sistema inmunitario.

Como se ha mencionado previamente fisiológicamente existe un mecanismo, mediado por el aumento en la concentración de la PTH, que es capaz de estimular la obtención de calcio a partir de hueso cuando la concentración fisiológica de la vitamina D y calcio son bajos (Figura 7). Este mecanismo genera una disminución en la densidad mineral ósea la cual puede ser recuperada al restablecerse los niveles óptimos de vitamina D y calcio, mediante el proceso de remodelación y mineralización ósea. Sin embargo, cuando la deficiencia en estos componentes es por un periodo prolongado, estos procesos no son suficientes para

restituir la concentración mineral en la matriz ósea, generando un aumento del tejido osteoide (matriz sin mineralización), por lo cual la pérdida de la densidad ósea va en aumento y puede resultar en patologías como la osteomalacia, osteopenia o la osteoporosis (van Schoor & Lips, 2011).

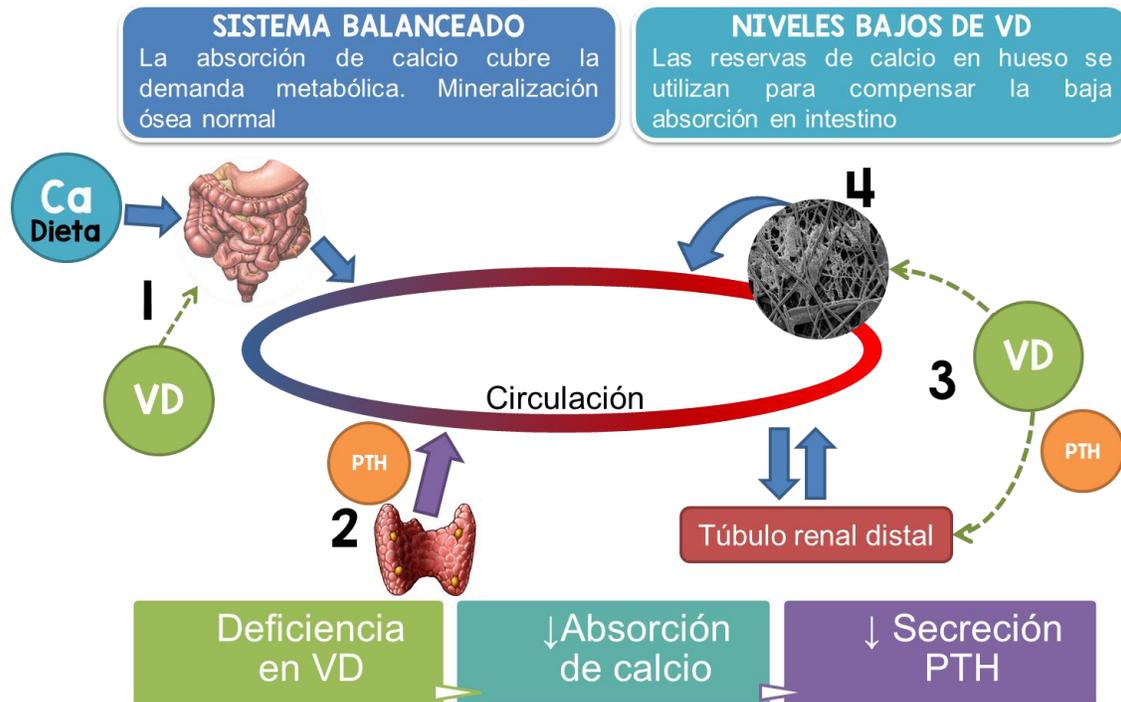


Figura 7. Principales consecuencias de salud que se han asociado a deficiencias en vitamina D.

En lo que respecta al efecto que ejerce la deficiencia de vitamina D sobre el sistema inmunitario se ha propuesto que debido a las funciones autócrinas y parácrinas que exhibe la 1,25D y la estrecha relación que ha demostrado tener con el desarrollo de la respuesta inmunitaria, la vitamina D podría actuar como un factor ambiental crítico en la respuesta inmunitaria y puede ser determinante en el desarrollo de procesos autoinmunitarios. Son diversos los estudios que han reportado una relación entre niveles bajos de vitamina D y el desarrollo de diferentes enfermedades autoinmunitarias, se cree que esto se debe a una desregulación de la respuesta inmunitaria que favorecería un fenotipo pro-inflamatorio (Agmon-Levin, Theodor, Segal, & Shoenfeld, 2013).

Dentro de los estudios sobre la vitamina D y el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias destacan la relación de deficiencia de vitamina D y el desarrollo de diabetes mellitus, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y esclerosis múltiple (Aranow, 2011; Kamen & Tangpricha, 2010).

1.2 ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1.2.1 DEFINICIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es un proceso inflamatorio/desmielinizante que afecta el sistema nervioso y es atribuido a una respuesta autoinmunitaria en contra de las unidades de mielina en el sistema nervioso. Se caracteriza por episodios que ocurren de manera impredecible y pueden durar de días a meses, durante los cuales existe una pérdida de la funcionalidad neurológica (Goodin, 2014). Es considerada una de las principales causas de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes debido a que puede generar discapacidad a nivel sensitivo, motor y cognitivo (Miljković & Spasojević, 2013).

1.2.2 ETIOLOGÍA

Hasta la fecha no ha sido posible establecer la etiología de la EM. Se ha postulado que, debido a la complejidad de la EM, es la interacción entre diferentes factores hereditarios y ambientales lo que desencadena esta patología; además de considerar procesos de tipo epigenético y regulatorios que pueden estar interaccionando entre sí y el medio ambiente (Oksenberg & Baranzini, 2010). Entre los principales factores de riesgo que se han propuesto como participantes en el desarrollo de la EM se destacan los siguientes:

- ▶ Infecciones recurrentes en la infancia.
- ▶ Predisposición genética.
- ▶ Consumo y exposición a humo de cigarro.
- ▶ Estrés.
- ▶ Deficiencias en la dieta.
- ▶ Estilo de vida.

1.2.3 CLASIFICACIÓN

De manera general y acorde al proceso de la enfermedad que la persona presenta, puede clasificarse a los pacientes con EM en 4 grupos:

- ▶ *Remitente-recurrente (RRMS)*: se presenta al inicio del 85-90% del total de casos de EM diagnosticados. Episodios de disfunción neurológica que pueden durar desde días hasta semanas, después de las cuales las personas alcanzan una recuperación, total o parcial, de la funcionalidad (Goodin, 2014).
- ▶ *Secundario progresivo (SPMS)*: comienza a desarrollarse como un RRMS, sin embargo, la progresión de la enfermedad se altera, los episodios se vuelven menos frecuentes y comienza a generarse una pérdida de la funcionalidad neurológica (Goodin, 2014).
- ▶ *Primario-progresivo (PPMS)*: presente únicamente en un 10% de los casos totales de EM diagnosticados. Se caracteriza por una pérdida continua y progresiva de la funcionalidad neurológica, sin la necesidad de que el paciente llegue a presentar algún episodio (Goodin, 2014).
- ▶ *Progresivo-recurrente (PRMS)*: similar al PPMS, sin embargo, durante su desarrollo, el paciente puede presentar de manera esporádica episodios similares a los característicos de RRMS (Goodin, 2014).

Adicionalmente se han manejado 2 categorías para personas que presentan episodios de manera aislada y sin repercusiones a nivel neurológico:

- ▶ *Benigno*: los episodios se presentan raramente y siempre se presenta una recuperación total posteriormente (Miljković & Spasojević, 2013).
- ▶ *Síndrome clínicamente aislado (CIS)*: sucede un episodio que no progresa a Esclerosis Múltiple (Miljković & Spasojević, 2013).

1.2.4 FACTORES PSICO-SOCIALES

La complejidad de la evolución en los signos clínicos de la EM, así como la impredecible progresión de la misma, han sido asociadas a un decremento en la capacidad de desenvolverse física y emocionalmente (Olascoaga, 2010).

Estas limitaciones, aunadas a otros factores, están relacionadas con una disminución en la calidad de vida (CV) del individuo con EM, siendo esta disminución mayor que la observada en otras patologías crónicas. En individuos con EM esta percepción puede estar influenciada por 3 tipos de factores: físicos, psicológicos y sociales (Olascoaga, 2010). La CV ha sido definida por la OMS como la percepción que un individuo tiene sobre su vida con relación a su contexto cultural y moral; además de la relación de este contexto con sus objetivos, expectativas, normas e inquietudes (Group, 1996).

Existe una amplia variabilidad en la aparición e intensidad de los signos clínicos, misma que influye en la funcionalidad física de la persona con EM y por ende, en la evolución del grado de fatiga, dolor y discapacidad. La fatiga se ha reportado con una prevalencia de entre 50 y 90%, mientras que el dolor presenta una prevalencia de entre 29 y 86%. Además, estudios previos realizados en Canadá, Noruega, Estados Unidos y España han reportado, por ejemplo, que cerca del 50% de los individuos con EM presentan problemas para la realización de tareas en los primeros 10 años con el diagnóstico, necesidad de un apoyo para caminar en los 5 años posteriores y requirieron de una silla de ruedas para su movilidad en los siguientes 10 años (Goretti et al., 2009; Olascoaga, 2010).

Con relación a los factores psicológicos uno de los más importantes es la estrategia de afrontamiento seleccionada, entendiéndola como la táctica que ejerce un individuo para confrontar amenazas, limitaciones u obstáculos, en este caso el diagnóstico de la EM. De manera general, en poblaciones con EM se ha observado una mayor prevalencia de estrategias de afrontamiento por evitación, aunque se ha reportado que la estrategia puede variar dependiendo el tipo de EM que tenga el individuo. Las co-morbilidades psiquiátricas de mayor prevalencia son la depresión con 23.7% y la ansiedad con 21.9% (Farran, Ammar, & Darwish, 2016; Marrie et al., 2015; Olascoaga, 2010).

En conjunto la estigmatización de la EM, junto con factores físicos como la discapacidad, el dolor y la fatiga, generan un cambio importante en la red social de la persona con EM. Se ha reportado que existen factores negativos, como la no

comprensión por parte de la red social, y factores positivos, como el apoyo y la funcionalidad familiar, que influyen en el manejo que ejerce la persona con EM sobre su vida y por tanto, en la CV (Olascoaga, 2010; Rivera-Navarro, Morales-González, Benito-León, & Mitchell, 2008).

1.2.5 EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que existen, aproximadamente, 2.3 millones de casos de Esclerosis Múltiple en el mundo, aunque se cree que esta cifra puede estar subestimada debido a la complejidad que tiene el diagnóstico de esta enfermedad en algunos países. La mayor prevalencia se presenta en América del Norte, Europa, Australia y Nueva Zelanda, mientras que las zonas con menor prevalencia son Asia, India, África y Sudamérica. Se ha reportado una razón de 3 mujeres por cada hombre y en promedio, se presenta en un intervalo de edad de 25-35 años (Browne et al., 2014).

1.3 VITAMINA D Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1.3.1 MECANISMOS ASOCIADOS A LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Se ha reportado que cerca del 48% de pacientes con EM presentan alguna deficiencia en la vitamina D. Esta deficiencia puede ser consecuencia de 3 mecanismos: disfuncionalidad de la enzima CYP27B1, una dieta deficiente en vitamina D o por una baja exposición a luz solar. Existen estudios que reportan que el adecuado consumo de vitamina D representa una reducción del 40% en el riesgo de desarrollar la EM (Miljković & Spasojević, 2013).

Adicionalmente, se ha observado una fuerte correlación entre el desarrollo de la EM y la duración e intensidad de la radiación UV proveniente del sol (**Figura 8**), principal fuente de obtención de vitamina D, siendo más frecuente en zonas al norte y sur del ecuador (Ascherio et al., 2014).

Como se ha mencionado previamente, la VD tiene la capacidad de influir en el desarrollo de la respuesta inmunitaria. En el caso de enfermedades autoinmunes se ha postulado que existe un elemento de respuesta a vitamina D (VDRE) cercano a la región promotora del alelo HLA-DRB1; debido a esta relación

se observa que una disminución en los niveles de vitamina D generan una disminución en la expresión de este alelo en el timo, lo cual podría estar involucrado con una deficiencia en la presentación de auto-antígenos y, por tanto, con la iniciación de una respuesta autoinmunitaria (Venken, Hellings, Liblau, & Stinissen, 2010).

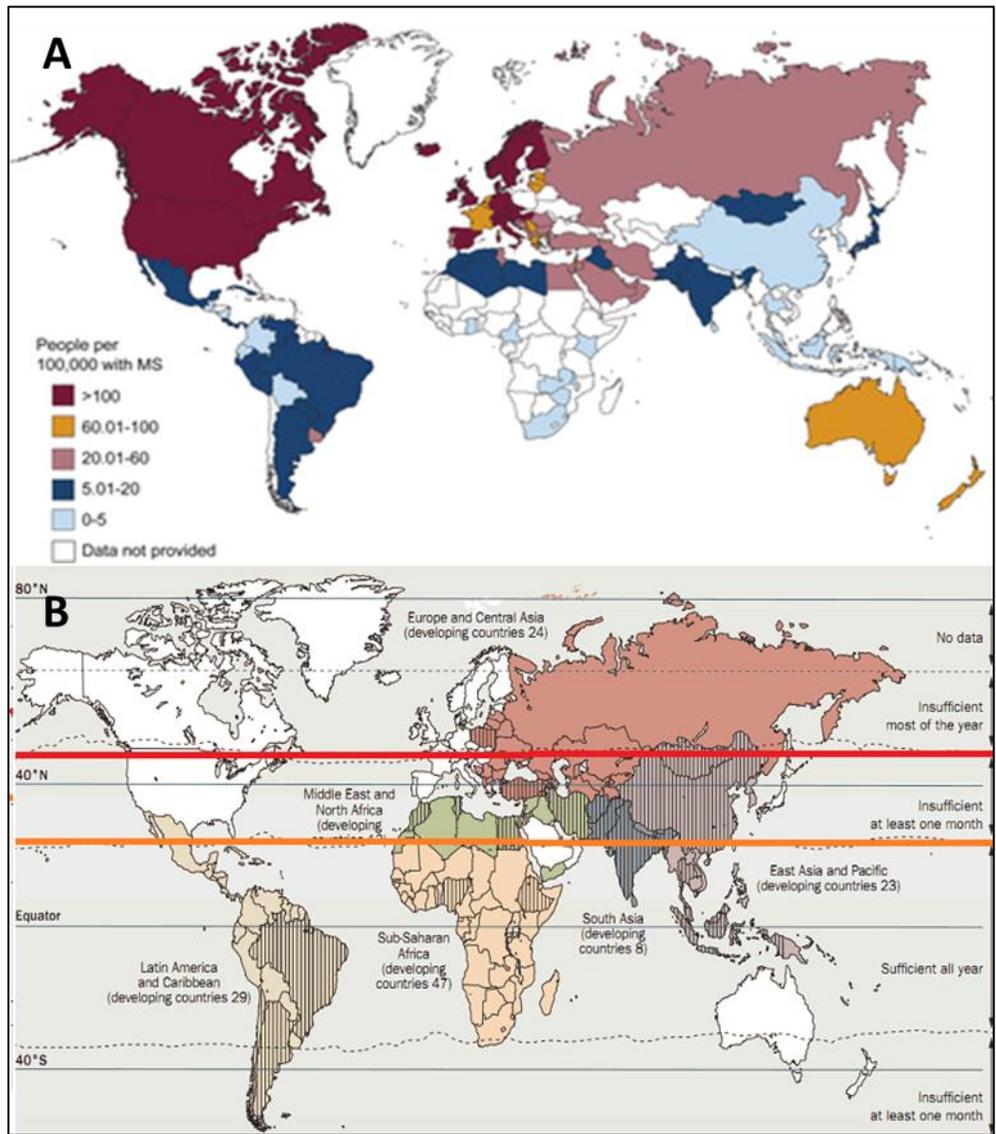


Figura 8. Comparación entre la prevalencia de Esclerosis Múltiple (A) y la exposición a luz solar (B).

Adicionalmente, algunos estudios han demostrado que la vitamina D ejerce un efecto estimulador en el metabolismo de lípidos; esto 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, se ve elevada por estimulación de la vitamina D. Se cree que estos cambios en las concentraciones de lípidos pueden estar relacionados con alteraciones estructurales en la mielina (Talavera Hernández, Flores-Aldana, Macías-Morales, Flores Rivera, & Hernández Girón, 2013)

1.3.2 ESTUDIOS PREVIOS

Tabla 1. Comparación de niveles de vitamina D (VD) en diferentes poblaciones.

| | CANADÁ | REINO UNIDO | ESTADOS UNIDOS | MÉXICO |
|---|----------------------------------|--|--|----------------------------------|
| Exposición a luz solar | Insuficiencia la mayoría del año | Insuficiencia la mayoría del año | Insuficiencia por lo menos un mes al año | Suficiencia todo el año |
| Estado de VD | | | | |
| Suficiencia (%) >30 ng/ml | 68 | ND | 59.4 | 69.9 |
| Insuficiencia (%) 21-29 ng/ml | | | | 20.3 |
| Deficit (%) <20 ng/ml | 32 | ND | 41.6 | 9.8 |
| Prevalencia EM (por cada 100,000 habitantes) | 291 | 164 | 91 | 15 |
| VD en EM (ng/ml) | 31.33±14.14 | 27.7±16 | 22.11±7.9 | 22.3 ± 6.4 |
| VD en población sana (ng/ml) | Hombres: 26.8 Mujeres: 24.43 | Hombres: 23.9±7.9 Mujeres: 29.44±13.7 | 20.03 | Hombres: 39.18 Mujeres: 38.94 |

1.4 ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN MÉXICO

En México la EM es considerada una enfermedad rara, sin embargo, es importante remarcar que la prevalencia ha ido en aumento, pasando de 1.6 pacientes por cada 100,000 habitantes en la década de los 70s a aproximadamente 15 casos por cada 100,000 en la actualidad (Gonzalez & Sotelo, 1995; Salud, 2016).

Entre las investigaciones que destacan en nuestro país se encuentra el estudio realizado por Velázquez y col. en 2003, en el cual encontraron una prevalencia de 12 pacientes por cada 100,000 habitantes, con un promedio de 35 años y con una razón de 4:1 entre mujeres y hombres (Velázquez-Quintana, M., Macías-Islas, M.A., Rivera-Olmos, V., & Lozano-Zárate, J., 2003). También se han realizado estudios para analizar la correlación entre la infección por EBV y la EM en

población mexicana. El estudio consistió en analizar 51 pacientes, a partir de los cuales se calculó que la presencia de anticuerpos contra el EBV (EBNA1 IgG) aumenta 3 veces el riesgo de desarrollar EM (Massa et al., 2013).

Flores y col., reportaron la presencia del alelo HLA DR15 en pacientes mexicanos con RRMS, mientras que el alelo HLA DR13 se presentó mayoritariamente en el grupo control, lo cual les llevó a postular que este alelo podría estar funcionando como un factor protector en la población mexicana (Flores et al., 2015). En 2004 se realizó un análisis similar en población queretana, en el cual se analizaron 8 pacientes, 6 mujeres y 2 hombres; de los cuales 5 presentaban una evolución de la enfermedad secundaria-progresiva. De los 8 pacientes, 7 presentaron disfuncionalidad en la capacidad motora en diferentes grados. En relación con el alelo del HLA 2 pacientes presentaron el alelo DR15, dos el DR3, 3 pacientes presentaron el alelo DR8 y dos presentaron el alelo DR7. Adicionalmente en este estudio se evaluaron alelos para HLA I (Zaldívar Lelo de Larrea, 2004).

En Querétaro se calcula que existen 15 casos por cada 100,000 habitantes, sin embargo no existen cifras oficiales sobre el impacto de esta enfermedad. De igual manera no existen estudios previos que evalúen el estado fisiológico de la población queretana con EM. El objetivo del presente estudio es evaluar esta relación en pacientes con Esclerosis Múltiple que radiquen en el Estado de Querétaro.

2. HIPÓTESIS

- ▶ **Ha:** Los niveles de vitamina D sérica estarán disminuidos en población local con Esclerosis Múltiple y se relacionará inversamente con los niveles de citocinas proinflamatorias.
- ▶ **Ho:** Los niveles de vitamina D sérica no estarán disminuidos en población local con Esclerosis Múltiple y no mostrarán relación con los niveles de citocinas proinflamatorias.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar los niveles de vitamina D y su asociación con factores inflamatorios en personas con Esclerosis Múltiple.

3.2 OBJETIVOS PARTICULARES

En personas con Esclerosis Múltiple:

- ▶ Caracterizar clínica y psicosocialmente.
- ▶ Determinar los niveles de vitamina D sérica.
- ▶ Evaluar los niveles de interleucina 17 e interleucina 1 β .
- ▶ Evaluar la densidad mineral ósea.
- ▶ Analizar estadísticamente para determinar si existen asociaciones entre las diferentes variables evaluadas.

4. METODOLOGÍA

4.1 TIPO DE ESTUDIO

El presente es un estudio transversal, exploratorio y no probabilístico.

4.2 DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

Se realizó una convocatoria abierta a toda la población con Esclerosis Múltiple residente del Estado de Querétaro.

4.3 CRITERIOS

4.3.1 INCLUSIÓN

- ▶ Diagnóstico de Esclerosis Múltiple, de acuerdo a criterios de McDonald (Anexo 9.1).
- ▶ Sexo indistinto.
- ▶ Mayores de 18 años.
- ▶ Residentes del Estado de Querétaro.
- ▶ Aceptación para firmar la Carta de Consentimiento Informado.

4.3.2 EXCLUSIÓN

- ▶ Personas que presenten algún tipo de enfermedad autoinmunitaria.
- ▶ Personas que presenten algún tipo de infección al momento de evaluación.
- ▶ Personas que presenten algún tipo de placa metálica en el cuerpo, personas cuyo grado de discapacidad afecte la evaluación de la densidad mineral ósea (post-tratamiento en cama, uso de silla de ruedas).

4.3.3 ELIMINACIÓN

- ▶ Personas que decidan abandonar el proyecto.
- ▶ Personas que no asistan a las intervenciones.
- ▶ Personas cuyos resultados estén incompletos.

4.3.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculó el tamaño de la muestra en función de la población local y la prevalencia de Esclerosis Múltiple utilizando el programa Epi Info versión 7. Considerando un nivel de confianza de 95% y un intervalo de confianza de 0.05 se calculó una muestra de 23 pacientes. Sin embargo, al ser un estudio dirigido no

probabilístico no se tiene la garantía de contar con todos los pacientes, por lo cual el procedimiento de selección de la muestra se realizó a conveniencia, reclutando un total de 25 participantes.

4.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente trabajo fue evaluado y aprobado por el Comité de bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro. El bienestar e integridad de cada uno de los participantes fue prioridad a lo largo del desarrollo del proyecto, considerando siempre lo establecido en la declaración de Helsinki. De manera inicial se realizó una sesión informativa sobre el proyecto y posteriormente, se solicitó la firma del consentimiento informado a cada uno de los participantes. Toda la información obtenida a partir de los participantes fue procesada de manera confidencial y fue protegida.

4.5 MÉTODOS

Esta investigación fue realizada en la Universidad Autónoma de Querétaro y fue aprobada por el Comité de Investigación y Posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro.

Se realizó una convocatoria abierta al público en general y mediante el apoyo de la asociación “Sinmielina EM de Querétaro I.A.P.”. Los pacientes incluidos en el proyecto fueron canalizados de instituciones de salud pública y privada del Estado de Querétaro.

Se realizaron pláticas informativas en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro, en las cuales se brindó al paciente la información necesaria sobre la justificación, objetivos, procedimientos, riesgos, molestias, productos y beneficios generados a partir del presente estudio.

En caso de aceptar participar en el proyecto y de cumplir de manera satisfactoria con los criterios establecidos se firmó de conformidad la carta de consentimiento informado por parte del participante e investigadores (Anexo 9.2). Posteriormente se establecieron las citas para la evaluación clínica, la evaluación de composición corporal y la obtención de las muestras.

4.5.1 OBTENCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

Se citó a los participantes en la Clínica Universitaria de Nutrición “Carlos Alcocer Cuarón” establecida dentro de las instalaciones de la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Autónoma de Querétaro. Se realizó la evaluación de la historia clínica del participante la cual incluye aspectos relacionados con la sintomatología, medicación, diagnóstico, antecedentes heredo-familiares, estilo de vida, entre otros (Anexo 9.3).

Se solicitó a los participantes presentarse en ayuno mínimo de 8 horas. Se preparó con anticipación el material necesario para la toma de muestra, vigilando que estuviera correctamente etiquetado para cada uno de los sujetos a evaluar. La toma de muestra se realizó mediante punción venosa. De manera breve: se colocó un torniquete en la parte media del brazo, se localizó la vena adecuada y desinfectó la zona con ayuda de una torunda con alcohol. Posteriormente se insertó la aguja del equipo vacutainer, con el bisel hacia arriba y la aguja en un ángulo de 15-30°. Una vez colocado el equipo se acopló el tubo vacutainer tapa amarilla (BD Vacutainer SST, 6.0 ml) y se esperó a alcanzar el volumen adecuado. Se retiró el tubo y se repitió la toma de muestra en tubo vacutainer de tapa lila (BD Vacutainer K2 EDTA, 4 ml). Una vez tomada la muestra se extrajo con cuidado la aguja y se colocó un algodón con alcohol en la zona de la punción. Las muestras se protegieron durante todo el proceso de la exposición directa a luz.

Las muestras recuperadas en el tubo vacutainer tapa amarilla se centrifugaron 15 minutos a 1900 rpm para posteriormente recuperar el suero, fase traslúcida y tenuemente amarillenta, el cual se separó en alícuotas de 600 μ l (aproximadamente 6 por participante) y almaceno a -80°C en tubos eppendorf ámbar hasta su posterior análisis.

4.5.2 CARACTERIZACIÓN

4.5.2.1 CLÍNICA

Las muestras de tubo vacutainer de tapa lila se agitaron gentilmente durante 30 minutos para posteriormente tomar aproximadamente 50 μ L para la determinación de parámetros de biometría hemática. La determinación se realizó

con el analizador hematológico Sysmex KS- 21N, de acuerdo a las especificaciones del proveedor. Los parámetros a determinar fueron: leucocitos (WBC), eritrocitos (RBC), hemoglobina (HGB), hematocrito (HCT), volumen corpuscular medio (MCV), hemoglobina corpuscular media (MCH), concentración de hemoglobina corpuscular media (MCHC), plaquetas (PLT), volumen plaquetario medio (MPV), porcentaje de linfocitos (% LYM), porcentaje de monocitos (% MXD), porcentaje de neutrófilos (% NEUT), número de linfocitos (#LYM), número de monocitos (#LYM), número de neutrófilos (#NEUT), desviación estándar de la distribución eritrocitaria (RDW-SD) y coeficiente de variación de la distribución eritrocitaria (RDW-CV).

A partir del suero recuperado se realizó la determinación de la química sanguínea, utilizando el analizador de química sanguínea A15 (BioSystems), de acuerdo a las especificaciones del proveedor. Los parámetros a determinar fueron: glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL.

4.5.2.2 PSICOSOCIALES

Para la evaluación de los aspectos psicosociales asociados a la EM se aplicaron 8 instrumentos que contemplan calidad de vida, las estrategias de afrontamiento, la presencia de síntomas de depresión y ansiedad, la funcionalidad familiar, la percepción del apoyo social, la percepción de la discapacidad y la severidad de la fatiga.

Para determinar la calidad de vida (CV) de los participantes se empleó el cuestionario de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud (WHOQOL-BREF por sus siglas en inglés) (**Anexo 9.4**). El cuestionario comprende 26 ítems que son reflejo de diferentes facetas de la vida del paciente y son agrupadas en 4 dominios (**Tabla 4**). Cada ítem presenta 5 opciones de respuesta ordinales, las cuales se interpretan como: 1) Nada, 2) Un poco, 3) Lo normal, 4) Bastante y 5) Extremadamente. El cuestionario WHOQOL-BREF fue auto-administrado y se interpretó y analizó con base en lo establecido por la OMS (1996) (Anexo 9.12).

Tabla 2. Dominios evaluados en el cuestionario de calidad de vida WHOQOL-BREF (OMS, 1996).

| DOMINIO | FACETAS INCORPORADAS | ÍTEMS |
|----------------------------|--|------------------------------|
| Salud física | Actividades diarias, dependencia a fármacos, energía y fatiga, movilidad, dolor e incomodidad, sueño y descanso, capacidad de trabajo | 3, 4, 10, 15, 16, 17, 18 |
| Salud psicológica | Imagen corporal, sentimientos negativos, sentimientos positivos, autoestima, espiritualidad/creencias, pensamiento, aprendizaje, memoria y concentración | 5, 6, 7, 11, 19, 26 |
| Relaciones sociales | Relaciones personales, apoyo social, sexualidad | 20, 21, 22 |
| Entorno | Recursos financieros, libertad, seguridad física, cuidado de salud y social, entorno en casa, oportunidad de obtener nueva información, recreación, entorno físico, transporte | 8, 9, 12, 13, 14, 23, 24, 25 |

Se aplicó la versión en español del Coping Strategies Inventory de Tobin et al., (**Anexo 9.5**), el cual se interpretó y analizó con base en lo establecido por Cano García y cols., (Tobin, Holroyd, Reynolds, & Wigal, 1989). El inventario comprende 40 ítems, con 5 respuestas tipo Likert cada uno, donde: 0) En absoluto, 1) Un poco, 2) Bastante, 3) Mucho y 4) Totalmente. Las respuestas son agrupadas en 8 diferentes estrategias primarias: resolución de problemas (REP), autocrítica (AUT), expresión emocional (EEM), pensamiento desiderativo (PSD), apoyo social (APS), reestructuración cognitiva (REC), evitación de problemas (EVP) y retirada social (RES), con una puntuación máxima de 20 puntos por estrategia. (**Tabla 5**).

Posteriormente estas escalas pueden agruparse en 4 estrategias secundarias:

- ▶ Manejo adecuado centrado en el problema que incluye resolución de problemas y reestructuración cognitiva.

- ▶ Manejo adecuado centrado en la emoción que incluye apoyo social y expresión emocional.
- ▶ Manejo inadecuado centrado en el problema que incluye evitación de problema y pensamiento desiderativo.
- ▶ Manejo inadecuado centrado en la emoción que incluye retirada social y autocrítica.

Finalmente pueden agruparse las escalas secundarias en 2 estrategias terciarias: Manejo adecuado que incluye el manejo adecuado centrado en el problema y el centrado en la emoción y el manejo inadecuado que incluye manejo inadecuado centrado en el problema y en la emoción.

El inventario fue auto-administrado y se interpretó con base en lo establecido por Cano García et al., (2007). Estudios en población mexicana han reportado una α de Cronbach de 0.8125 (Quiroz, Méndez, Valero, & Trujano, 2013).

Para evaluar la presencia de síntomas de depresión se utilizó el inventario de depresión de Beck (BDI-II, por sus siglas en inglés), que consta de 21 ítems con 4 respuestas ordinales (0 a 3), con las cuales se evalúa la severidad de los síntomas depresivos (**Anexo 9.6**). Se utilizó la versión validada al español de Sanz y cols. (2003), con las adaptaciones culturales planteadas por Galindo y cols., para población mexicana (2016). El inventario fue auto-administrado y las puntuaciones de corte fueron asignados de acuerdo al manual del inventario de Beck, donde de 0 a 13 puntos son considerados síntomas mínimos, de 14 a 19 medios, de 20 a 28 moderados y de 29 a 63 severos (Beck et al., 1996). La versión en español del inventario se ha evaluado en pacientes con cáncer obteniendo un alfa de Cronbach de 0.93 y en pacientes mexicanos con cáncer con un α de Cronbach de 0.85 (Vázquez et al., 2015, Galindo y cols., 2016).

Con relación a la presencia y severidad de ansiedad se evaluó utilizando el inventario de ansiedad de Beck (BAI, por sus siglas en inglés) que consta de 21 ítems con 4 respuestas ordinales (0 a 3 puntos), los cuales evalúan la gravedad de los síntomas de ansiedad desde cuatro perspectivas: subjetiva, neurofisiológica,

autónoma y a nivel de pánico (**Anexo 9.7**). Los resultados fueron interpretados de acuerdo a los puntos de cohorte establecidos previamente, donde: de 0 a 7 se considera sintomatología mínima, de 8 a 15 leve, de 16 a 25 moderada y de 26 a 63 grave.

Tabla 3. Dominios evaluados en el Inventario de estrategias de afrontamiento de la enfermedad (Con base en Cano García y cols., 2007).

| FACTOR | ESTRATEGIA | ÍTEMS | CARACTERÍSTICAS |
|--------|----------------------------|----------------|--|
| 1 | Resolución de problemas | 1,9,17, 25,33 | Estrategias cognitivas y de conducta enfocadas a eliminar el objeto de estrés mediante la modificación de la enfermedad. |
| 2 | Autocrítica | 2,10,18, 26,34 | Estrategias como la inculpación por el desarrollo de la enfermedad. |
| 3 | Expresión emocional | 3,11,19, 27,35 | Estrategias cognitivas y conductuales enfocadas a la manifestación de las emociones originadas por la enfermedad. |
| 4 | Pensamiento desiderativo | 4,12,20, 28,36 | Estrategias cognitivas enfocadas a reflejar el deseo de un cambio de realidad con relación a la enfermedad. |
| 5 | Apoyo social | 5,13,21, 29,37 | Estrategias cognitivas y conductuales enfocadas a buscar apoyo de carácter emocional. |
| 6 | Reestructuración cognitiva | 6,14,22, 30,38 | Estrategias cognitivas enfocadas en modificar el significado de la enfermedad. |
| 7 | Evitación de problemas | 7,15,23, 31,39 | Estrategias cognitivas como la negación de pensamientos y acciones relacionadas con la enfermedad. |
| 8 | Retirada social | 8,16,24, 32,40 | Estrategias conductuales enfocadas en alejarse de personas cercanas como consecuencia emocional de la enfermedad. |

Para evaluar la percepción del apoyo social percibido por la persona se utilizó el cuestionario de apoyo social funcional Duke-UNC-11 (**Anexo 9.8**). El cuestionario está comprendido por 11 ítems, los cuales cuentan con 5 respuestas ordinales. Este cuestionario comprende 2 dimensiones: el apoyo confidencial (ítems 2, 3, 5, 9, 11) y el apoyo afectivo (ítems 1, 4, 6, 7, 8 y 10). Se consideró como apoyo

escaso una puntuación menor o igual a 18 para el apoyo confidencial, menor o igual a 15 para el apoyo afectivo, y menor o igual que 32 puntos para la puntuación total (Broadhead et al., 1998) (Cuba & Ángel, 2011).

La funcionalidad familiar se evaluó mediante la prueba de funcionamiento familiar (FF-SIL), instrumento que consta de 14 ítems con 5 respuestas ordinales donde: 1) Casi nunca, 2) Pocas veces, 3) A veces, 4) Muchas veces y 5) Casi siempre. Esta prueba evalúa la dinámica familiar con base en las variables cohesión, armonía, comunicación, permeabilidad, afectividad, roles y adaptabilidad (**Anexo 9.9**). La prueba se interpretó con base en lo establecido por Ortega y cols., donde: 14 a 27 puntos es considerado como una familia severamente disfuncional, 28 a 42 puntos como una familia disfuncional, de 43 a 56 puntos como una familia moderadamente funcional y de 57 a 70 puntos como una familia funcional (Ortega Veitía, Freijomil, La, & Días Retureta, 1999).

La fatiga se encuentra dentro de los principales síntomas de la EM, además de ser considerado como el síntoma más incapacitante y limitante para la persona con EM (Braley and Chervin, 2010). Para evaluar y comparar la intensidad y el impacto de la fatiga se utilizó la escala de severidad de la fatiga de Krupp (FSS, por sus siglas en inglés) (**Anexo 9.10**). La versión en español del cuestionario de escala de severidad de la fatiga consta de 9 ítems con 7 respuestas ordinales, de intensidad creciente, siendo 1 completamente en desacuerdo y 7 completamente de acuerdo (Bulbena y cols., 2000). Aun no se ha definido un punto de corte para esta escala, sin embargo promedios por encima de 4.0 son considerados como indicativos de la presencia de fatiga significativa (Krupp, LaRocca, Muir-Nash, & Steinberg, 1989) (Téllez Lara, 2006).

Finalmente se aplicó el cuestionario de evaluación de discapacidad de la OMS (WHODAS 2.0, por sus siglas en inglés), este cuestionario considera seis dominios: cognición, movilidad, cuidado personal, relaciones, actividades cotidianas y participación social (**Anexo 9.11**). Se utilizó la versión auto-administrada que consta de 36 ítems, con 5 respuestas ordinales cada una siendo 1) Ninguna, 2) Leve, 3) Moderada, 4) Severa y 5) Extrema/No puede hacerlo; y toma como

referencia las dificultades que ha tenido la persona para realizar actividades en cada uno de los dominios evaluados durante los últimos 30 días a partir de la aplicación del cuestionario. La interpretación de los datos se realizó de acuerdo a las especificaciones del manual de la OMS, obteniendo un puntaje general y un puntaje de cada uno de los seis dominios (OMS; 2010). Estudios de confiabilidad y consistencia interna realizados por la OMS que evaluaron diferentes poblaciones y diferentes versiones del WHODAS 2.0 reportan una α de Cronbach general de 0.98, mientras que para cada uno de los dominios oscila entre 0.94 y 0.94.

4.5.3 DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE VITAMINA D SÉRICA

La determinación de vitamina D sérica se realizó en el Laboratorio de Inmunoendocrinología, del Departamento de Investigación Biomédica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro.

Se realizó a partir del suero recuperado, mediante la técnica de inmunoadsorción ligada a enzima (ELISA, por sus siglas en inglés) con el kit comercial Total 25-OH Vitamin D ELISA (ALPCO) de acuerdo a las especificaciones del proveedor.

De manera breve se atemperaron y prepararon reactivos, controles, estándares y muestras. Se colocaron 50 μ l de la muestra, estándar o control en cada uno de los pozos según corresponda, posteriormente se agregaron 150 μ l de buffer de incubación en cada uno de los pocillos y se dejó incubar durante 2 horas a temperatura ambiente y en agitación constante (300-700 rpm). Posteriormente se realizaron 3 lavados de 350 μ l cada uno con el respectivo buffer en un lavador de placas automatizado (Bio Rad ImmunoWash 1575 Microplate Washer). Se agregaron 200 μ l del anticuerpo conjugado (Working HRP Conjugated) en cada uno de los pozos y se dejó incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente y en agitación constante; al finalizar se repitieron los lavados. A continuación, se colocaron 100 μ l de solución cromogénica (Chromogenic Solution) y se incubó a temperatura ambiente, en agitación constante, durante 15 minutos en total obscuridad. Finalmente se colocaron 50 μ l de la solución de alto, se agitó suavemente y se leyeron las absorbencias a 450 nm en un lector de placas (Thermo, Multiskan Scent). Cada una de las placas contuvo 6 calibradores que conformaron

una curva estándar con diferentes diluciones conocidas de vitamina D (0, 10, 25, 55, 100, 180 ng/ml), además de 2 controles. Para cada muestra se interpoló la absorbencia obtenida considerando los valores de absorbencia de la curva estándar, para obtener la concentración de vitamina D para cada una de las muestras.

4.5.4 DETERMINACIÓN DE PROTEÍNAS INFLAMATORIAS SÉRICAS

La determinación de interleucina 17 (IL-17) e interleucina 1 β (IL-1 β) se realizaron en el Laboratorio de Inmunoendocrinología, del Departamento de Investigación Biomédica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro.

Se realizaron mediante ELISA, utilizando los kits comerciales Human IL-17 Quantikine ELISA Kit (R&D Systems) y Human IL-1 β Quantikine ELISA Kit (R&D Systems) de acuerdo a las especificaciones del proveedor.

De manera breve para IL-17 se atemperaron y prepararon reactivos, controles, estándares y muestras. Se colocarán 100 μ l de diluyente de ensayo (Assay Diluent RD1-36) en cada uno de los pozos y se agregaron 100 μ l de cada estándar, control o muestra en el respectivo pocillo y se dejó incubando durante 3 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se realizaron 4 lavados de 400 μ l cada uno con el respectivo buffer en un lavador de placas automatizado (Bio Rad ImmunoWash 1575 Microplate Washer). Se agregaron 200 μ l del anticuerpo conjugado (Human IL-17 Conjugated) en cada uno de los pozos y se dejó incubar durante 1 hora a temperatura ambiente; al finalizar se repitieron los lavados. A continuación, se colocaron 100 μ l de solución de sustrato (Substrate Solution) y se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos en total obscuridad. Finalmente se colocaron 50 μ l de la solución de alto y se leyeron las absorbencias a 450 nm en un lector de placas (Thermo, Multiskan Scent). Cada una de las placas contuvo 7 calibradores que conformaron una curva estándar con diferentes diluciones conocidas de IL-17 (31.3, 62.5, 125, 250, 500, 1000, 2000 pg/ml). Para cada muestra se interpoló la absorbencia obtenida considerando los valores de

absorbencia de la curva estándar, para obtener la concentración de IL-17 para cada una de las muestras.

Para IL-1 β se atemperaron y prepararon reactivos, controles, estándares y muestras. Se colocaron 50 μ l de diluyente de ensayo (Assay Diluent RD1-63) en cada uno de los pozos y se agregaron 100 μ l de cada estándar, control o muestra en el respectivo pocillo y se dejó incubar durante 2 horas a temperatura ambiente y en agitación constante (500 \pm 50 rpm). Posteriormente se realizaron 4 lavados de 400 μ l cada uno con el respectivo buffer en un lavador de placas automatizado (Bio Rad ImmunoWash 1575 Microplate Washer). Se agregaron 200 μ l del anticuerpo conjugado (Human IL-1 β HS Conjugated) en cada uno de los pozos y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente, en agitación constante; al finalizar se repitió el proceso de lavado. A continuación, se colocaron 200 μ l de solución de estreptavidina (Streptavidin Polymer- HRP 1X) y se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos, en agitación constante, finalizada la incubación se repitieron los lavados. Posteriormente se agregaron 200 μ l de solución de sustrato (Substrate solution) y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente, en total oscuridad. Finalmente se colocaron 50 μ l de la solución de alto y se leyeron las absorbencias a 450 nm en un lector de placas (Thermo, Multiskan Scent). Cada una de las placas contiene 7 calibradores que conforman una curva estándar con diferentes diluciones conocidas de IL-1 β (0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 pg/ml). Para cada muestra se interpoló la absorbencia obtenida considerando los valores de absorbencia de la curva estándar, para obtener la concentración de IL-1 β para cada una de las muestras.

4.5.5 EVALUACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA

La densidad mineral ósea mediante absorciometría dual de rayos X (DXA por sus siglas del inglés dual energy X-ray absorciometry), es considerada el estándar de oro para el diagnóstico de osteoporosis y la predicción de riesgo de fracturas (Muñoz-Torres, de la Higuera, Fernández-García, Alonso, & Reyes, 2005; Orueta & Gómez-Caro, n.d.). Mediante la DXA se evalúan diferentes parámetros, de los cuales la puntuación T y puntuación Z son los más importantes para lograr

establecer el diagnóstico de osteopenia u osteoporosis en el paciente (Lorente Ramos et al., 2012).

El puntaje T representa el número de desviaciones estándar que se presentan con relación a la DMO promedio de la población de adultos jóvenes (20-39 años) del mismo sexo y etnia que el paciente. El puntaje Z indica el número de desviaciones estándar con relación a la DMO promedio de la población sana de la misma edad, sexo y etnia que el paciente. Para la interpretación y diagnóstico es considerado el puntaje T en población menor de 50 años y el puntaje Z en población mayor de 50 años (Muñoz-Torres et al., 2005; Orueta & Gómez-Caro, n.d.).

La disminución de la masa ósea y, por tanto, un aumento en el riesgo de fracturas atribuible a la fragilidad del hueso, es considerado como osteopenia u osteoporosis (Lorente Ramos et al., 2012). La OMS establece, con base en el puntaje T, 3 puntos de cohorte para la determinación de osteopenia, osteoporosis y osteoporosis severa (**Tabla 6**). Además, la OMS sugiere el uso de la DMO en el cuello del fémur como estándar para el diagnóstico de osteoporosis, aunque pueden considerarse otras regiones (International Osteoporosis Foundation, n.d.; Lorefice et al., 2017)

Tabla 4. Criterios de interpretación de la Organización Mundial de la Salud del puntaje T (**International Osteoporosis Foundation, n.d.**).

| PUNTAJE | INTERPRETACIÓN | RIESGO DE FRACTURA |
|---|---|--|
| ≥ -1 DE Entre -1 y -2.5 DE \leq de -2.5 DE < de -2.5 DE y presencia de fractura relacionada con fragilidad ósea | Sano Osteopenia Osteoporosis Osteoporosis severa | Normal Doble de lo normal Cuádruple de lo normal Por cada DE de disminución, el riesgo puede multiplicarse por 1.5-2 veces. |

De manera general en la prueba DXA para adultos se evalúan 2 regiones: la región lumbar y la región femoral, y se considera la región con puntaje más bajo para el diagnóstico. En la evaluación de la región lumbar se consideran los cuerpos vertebrales de L1 a L4, mientras que para la región del fémur se evalúan el cuello

del fémur, el trocánter, el triángulo de Ward, la región intertroncántica (**Figura 9**), además de brindar un puntaje total (Lorefice et al., 2017).

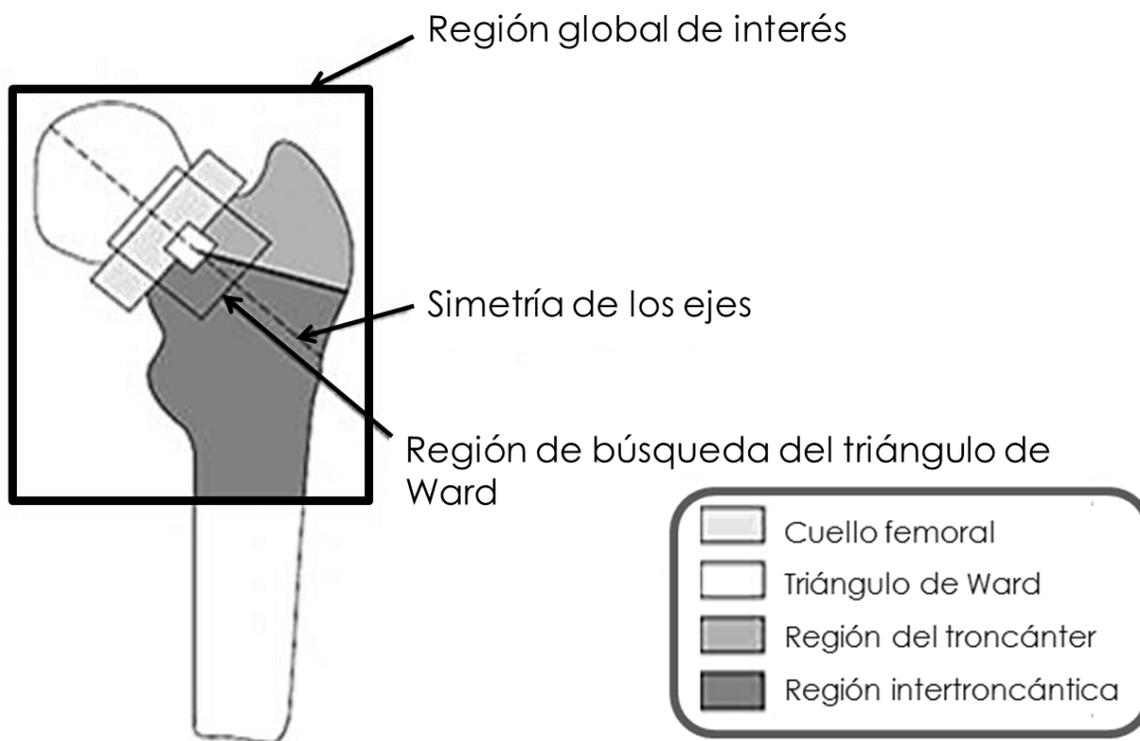


Figura 9. Regiones femorales evaluadas mediante absorciometría dual de rayos X (DXA).

En el presente estudio la evaluación de la densidad mineral ósea de los participantes se realizó por la M. en N.H. Guadalupe Martínez Hernández, integrante capacitada de la Clínica Universitaria de Nutrición utilizando el densitómetro óseo Hologic Discovery DXA serie QDR de acuerdo a las especificaciones del proveedor.

Se realizó un análisis completo del paciente, que incluye la evaluación de la región lumbar y femoral, y los datos se analizaron con base en la edad del paciente y los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (**Tabla 6**) (International Osteoporosis Foundation, n.d.; Orueta & Gómez-Caro, n.d.). Se consideraron como criterios de exclusión la presencia de placas metálicas o problemas de movilidad como el uso de silla de ruedas.

4.5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron los datos para obtener la estadística descriptiva y se realizaron pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) para determinar la distribución de los datos en cada una de las variables. Posteriormente se buscaron asociaciones entre las diferentes variables evaluadas, mediante correlación de Pearson para las variables con distribución normal y correlación de Spearman para aquellas con distribución no normal ($p < 0.05$, CI= 95%, $r^2 = 0.5-1$). Para el análisis estadístico se utilizaron los programas estadísticos GraphPad Prism v. 6 y SPSS v.22.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 CARACTERIZACIÓN

El estudio se realizó mediante una convocatoria abierta en el Estado de Querétaro, México. Se contactaron 34 voluntarios con Esclerosis Múltiple, a partir de los cuales se excluyeron 3 por presentar diabetes mellitus, 2 por ser menores de edad, 3 por no cumplir con los criterios para la evaluación por DXA y uno por ser extranjero.

5.1.1 CLÍNICA

Se incluyó un total de 25 pacientes con EM, de los cuales se observó una predominancia del 56% del sexo femenino (n=14). La media de edad fue de 39 ± 10.6 años, en un intervalo de 20-60 años (**Tabla 5**).

Dentro de nuestra población de estudio se observó que la mayoría es soltero (n=10), con licenciatura (n=12), empleados (n=11) y originarios del estado de Querétaro (n=16), Ciudad de México (n=4), Jalisco (n=2), Hidalgo (n=1), Guanajuato (n=1) y Michoacán (n=1).

En nuestra población de estudio se observó una media de tiempo de evolución de 6.6 ± 7.1 años, con un intervalo de 1 mes a 24 años (**Tabla 6**). La media de edad de diagnóstico fue de 31 ± 12.3 años.

En la **figura 10** se muestra la evolución del diagnóstico de los pacientes, mediante la comparación del diagnóstico inicial de EM contra el diagnóstico actual. Dentro de nuestra población se observa que la EM recurrente-remitente (RRMS) fue la forma de mayor prevalencia (n=12), seguido de pacientes que desconocen el tipo de EM que tienen (n=10), pacientes con EM primaria progresiva (PPMS) y finalmente, la forma secundaria progresiva (SPMS) (n=1). De manera inicial 8 de las voluntarias contaban con un diagnóstico inicial desconocido, 5 con un diagnóstico de RRMS y una con PPMS. Con relación a los participantes masculinos se observa que inicialmente 6 tenían diagnóstico inicial de RRMS y 5 desconocían su diagnóstico.

Tabla 5. Características socio-demográficas (n=25).

| CARACTERÍSTICA | |
|-----------------------|-------------|
| Sexo | |
| Mujeres (%) | 56 |
| Hombres (%) | 44 |
| Edad | 39 ± 10.6 |
| Mujeres (años) | 41.5 ± 10.5 |
| Hombres (años) | 37.1 ± 10.5 |
| Estado civil | |
| Soltero (n) | 10 |
| Casado (n) | 9 |
| Divorciado (n) | 2 |
| Viudo (n) | 1 |
| Unión libre (n) | 3 |
| Grado académico | |
| Secundaria (n) | 3 |
| Preparatoria (n) | 6 |
| Técnico Superior | |
| Universitario (n) | 3 |
| Licenciatura (n) | 12 |
| Posgrado (n) | 1 |
| Ocupación | |
| Empleado (n) | 11 |
| Comerciante (n) | 2 |
| Hogar (n) | 2 |
| Estudiante (n) | 2 |
| Pensionado (n) | 7 |
| Obrero (n) | 1 |
| Estado de nacimiento | |
| Querétaro (n) | 16 |
| Cd. de México (n) | 4 |
| Hidalgo (n) | 1 |
| Jalisco (n) | 2 |
| Guanajuato (n) | 1 |
| Michoacán (n) | 1 |

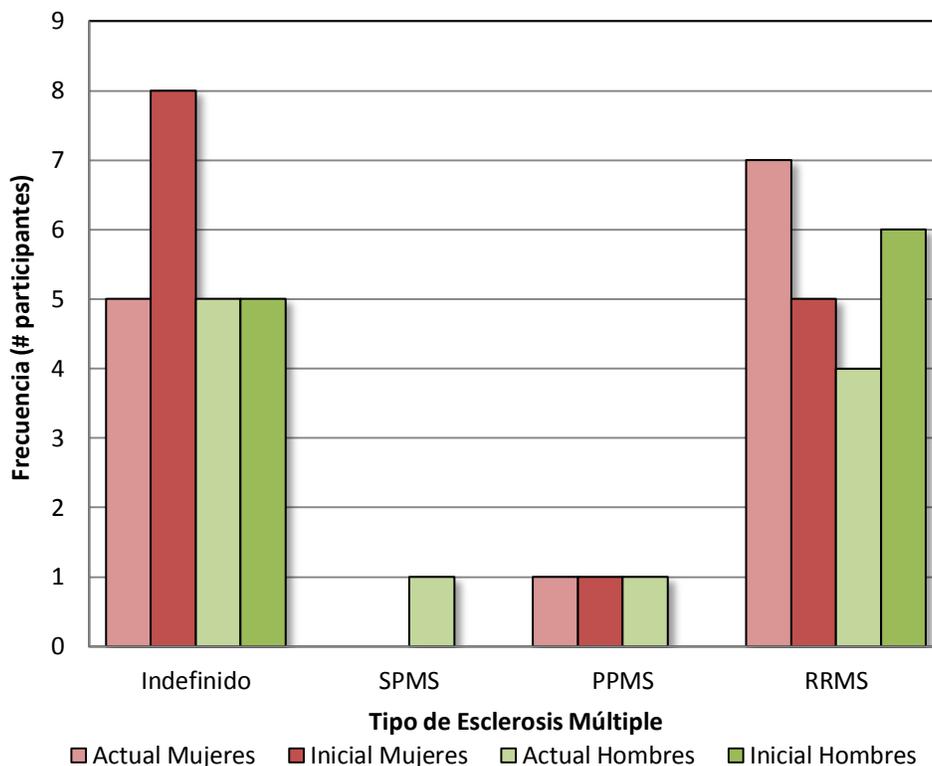


Figura 10. Comparación entre el diagnóstico inicial y actual de los voluntarios. RRMS: Esclerosis Múltiple Recurrente-remitente; PPMS: Esclerosis Múltiple Primario-Progresivo; SPMS: Esclerosis Múltiple secundaria-progresiva (n=25).

Al momento del estudio se aprecia que 7 de las pacientes contaban ya con el diagnóstico de RRMS, 1 continuaba con diagnóstico para PPMS y 5 seguían sin conocer qué tipo de EM tienen. En el caso de los pacientes masculinos 5 continúan sin tener un diagnóstico definido, 4 tienen RRMS, uno evolucionó a PPMS y otro evolucionó a SPMS (**Figura 10**).

La mayoría de nuestros participantes no cuenta con antecedentes familiares de EM (n=23), mientras que algunos (n=3) reportan la existencia de familiares de segundo grado con EM (**Tabla 6**).

Tabla 6. Datos clínicos de la población de estudio (n=25).

| CARACTERÍSTICA | |
|-----------------------------|-------------|
| Tiempo de evolución | 6.6 ± 7.1 |
| Mujeres (años) | 8.33 ± 8.5 |
| Hombres (años) | 4.2 ± 3.4 |
| Edad de diagnóstico | 31 ± 12.3 |
| Mujeres (años) | 30 ± 13.6 |
| Hombres (años) | 32.5 ± 10.8 |
| Tipo de esclerosis múltiple | |
| Recurrente-remitente (n) | 12 |
| Primaria-Progresiva (n) | 2 |
| Secundaria-Progresiva (n) | 1 |
| Progresiva-Remitente (n) | 0 |
| Sin definir (n) | 10 |
| Familiares con EM | |
| Primer grado (n) | 0 |
| Segundo grado (n) | 3 |
| Ninguno (n) | 22 |
| Tratamiento | |
| Interferón (n) | 11 |
| Acetato de glatiramer (n) | 7 |
| Tisabri (n) | 2 |
| Rituximab (n) | 1 |
| Pregabalina (n) | 1 |
| Terapia alternativa (n) | 1 |
| Ninguno (n) | 2 |

Finalmente en la **Figura 11** se observa que con relación al tratamiento hay pacientes que no se encuentran consumiendo medicamentos modificadores de la enfermedad (n=2), uno experimenta con terapia alternativa, uno consume pregabalina, uno rituximab, dos de ellos consumen tisabri, mientras que los medicamentos más frecuentes son el interferón (n=11) y el acetato de glatiramer (n=7). En los participantes con RRMS el acetato de glatiramer es el tratamiento de mayor frecuencia, en los pacientes sin diagnóstico definido el interferón es el más utilizado, en el caso de los pacientes con PPMS encontramos en la misma proporción el uso de rituximab e interferón, mientras que el paciente con SPMS consume interferón.

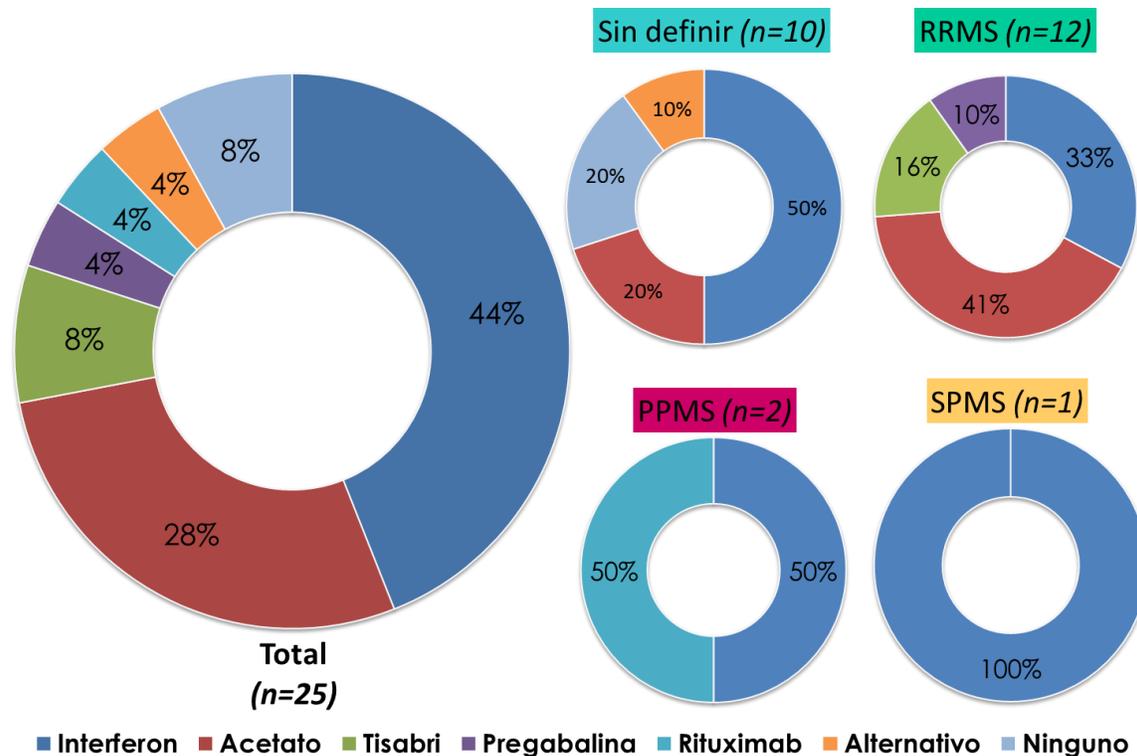


Figura 11. Frecuencia de los tratamientos entre el total de pacientes y los diferentes grupos de diagnóstico de Esclerosis Múltiple. RRMS: Esclerosis Múltiple Recurrente-remitente; PPMS: Esclerosis Múltiple Primario-Progresivo; SPMS: Esclerosis Múltiple secundaria-progresiva (n=25).

Posteriormente se cuestionó a los pacientes sobre los síntomas que habían presentado durante el último año. En la **figura 12** se presenta la frecuencia (%) de presencia de síntomas en nuestra población durante el último año. Se puede observar que la fatiga es el síntoma que nuestra población de estudio reporta con mayor frecuencia (84%), seguido de mareo (76%), pérdida de equilibrio (72%) y problemas de coordinación y movimientos finos (72%) principalmente.

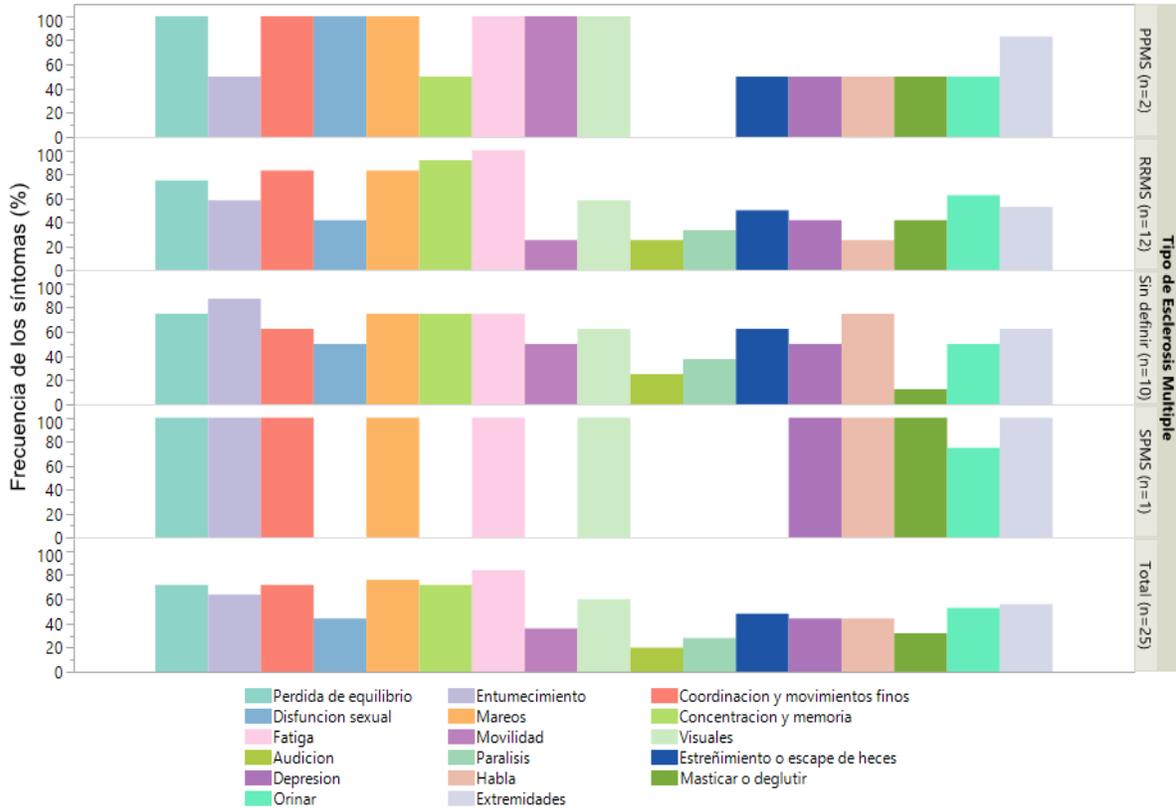


Figura 12. Frecuencia de signos clínicos en la población de estudio. RRMS: Esclerosis Múltiple Recurrente-remitente; PPMS: Esclerosis Múltiple Primario-Progresivo; SPMS: Esclerosis Múltiple secundaria-progresiva (n=25).

Con relación a la frecuencia de síntomas presentes en los diferentes tipos de EM se observa que los participantes con RRMS reportan en un 100% la presencia de fatiga durante el último año, seguido de problemas de concentración y memoria (91.6%) y necesidad frecuente de orinar (91.6%). Para los participantes con PPMS los síntomas más frecuentes fueron: debilidad y temblores en extremidades (100%), problemas visuales (100%), fatiga (100%), mareos (100%), problemas de movilidad, coordinación y movimientos finos (100%), además de la pérdida de equilibrio (100%). En la población con SSPMS se observa que dentro de los síntomas de mayor frecuencia se encuentran los problemas en extremidades, la fatiga, depresión, mareos, pérdida de equilibrio y espasmos, presentes en el 100% del grupo. Finalmente, en grupo sin un diagnóstico definido encontramos que el síntoma de mayor prevalencia es el entumecimiento (87.5%), mientras que los problemas para hablar, la fatiga, problemas de concentración y memoria, mareo y problemas para orinar se encuentran presentes en 75% de la población.

Tabla 7. Variables de biometría hemática en población de estudio (n=25).

| PARÁMETRO | MEDIA (DE) | MIN. | MÁX. |
|---|-----------------------|-------------|-------------|
| Leucocitos <i>4.5-10 x10³/μL</i> | 6.1 (1.4) | 4.2 | 10.3 |
| Eritrocitos <i>M: 4.5-5.7, H: 4.6-6.6 x10⁶/μL</i> | 5 (0.5) | 3.7 | 5.9 |
| Hemoglobina <i>M:12-16, H:14-18 g/dl</i> | 14.7 (1.9) | 11.2 | 17.6 |
| Hematocrito <i>M:40-48, H:42-50 %</i> | 44.1 (4.8) | 33.9 | 50.6 |
| Volumen Corpuscular Medio <i>80-97 fL</i> | 87.9 (4.6) | 76.3 | 95.2 |
| Hemoglobina Corpuscular Media <i>26.8-33.2 pg</i> | 29.3 (2) | 23.7 | 32.3 |
| Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media <i>30-38 g/dL</i> | 33.4 (1.4) | 30 | 35.6 |
| Plaquetas <i>150-450 x10³/μL</i> | 240.5 (42.2) | 167 | 333 |
| Volumen Plaquetario Medio <i>7.4-11 fL</i> | 10.2 (1) | 8.7 | 12.5 |
| Linfocitos <i>20-40 %</i> | 34.4 (7.8) | 21.6 | 47.1 |
| Monocitos <i>2-10 %</i> | 9.4 (1.9) | 6.2 | 13.6 |
| Neutrófilos <i>10-70 %</i> | 56.7 (7.9) | 43.6 | 69.7 |
| Linfocitos <i>1-4.8 #</i> | 2.1 (0.7) | 0.9 | 4.4 |
| Monocitos <i>0-0.8 #</i> | 0.5 (0.1) | 0.3 | 0.8 |
| Neutrófilos <i>1.8-7.7 #</i> | 3.3 (0.8) | 2 | 5 |
| RDW_SD <i>36.9-50.2 fL</i> | 44.3 (2.9) | 36.7 | 50.8 |
| RDW_CV <i>11.4-14.4 %</i> | 13.2 (0.2) | 11.8 | 16.1 |

En la **tabla 7** se presentan las medias y desviaciones que la población de estudio presentó para cada una de las distintas variables evaluadas en la biometría hemática. De manera particular se observaron niveles por debajo de los valores de referencia en 3 (12%) participantes para leucocitos, 3 (12%) para eritrocitos, 2 (8%) para hemoglobina, 5 (20%) para hematocrito, 2 (8%) para volumen corpuscular medio (VCM), 1 (4%) para hemoglobina corpuscular media (HCM), 1 (4%) para número de linfocitos y 1 (4%) para la desviación estándar del ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW_SD, por sus siglas en inglés). En contraste se observaron niveles por encima de los valores de referencia en un participante (4%) para leucocitos, 2 (8%) para hematocrito, 3 (12%) para volumen plaquetario medio (VPM), 5 (20%) para porcentaje de linfocitos, 1 (4%) para la desviación estándar del ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW_SD) y 2 (8%) para el coeficiente de variación de la anchura de glóbulos rojos (RDW_CV, por sus siglas en inglés).

Las medias y desviaciones estándares para las variables de la bioquímica sanguínea se presentan en la **tabla 8**. Se observaron niveles superiores a los valores de referencia en 5 (20%) participantes para glucosa, 3 (12%) para urea, 4 (16%) para ácido úrico, 3 (12%) para el nitrógeno ureico en sangre, 15 (60%) para triglicéridos, 11 (44%) para colesterol, 1 (4%) para lipoproteína de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés), 10 (40%) para lipoproteína de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y 3 (12%) para lipoproteína de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés). En contraste se observaron niveles por debajo de los valores de referencia en 2 (8%) participantes para urea, 1 (4%) para ácido úrico y 2 (8%) para nitrógeno ureico en sangre.

Tabla 8. Variables de bioquímica sanguínea y perfil de lípidos en población de estudio (n=25).

| PARÁMETRO | MEDIA (DE) | MIN. | MÁX. |
|--|-------------------|-------------|-------------|
| Glucosa 70-105 mg/dL | 96 (10) | 79 | 121 |
| Urea 20-40 mg/dL | 31 (10) | 14 | 58 |
| Creatinina 0.5-1.4 mg/dL | 1.1 (0.18) | 0.73 | 1.4 |
| Ácido úrico 2.5-7.7 mg/dL | 6.6 (3.5) | 2.3 | 22 |
| Nitrógeno ureico en sangre 7-20 mg/dl | 14 (4.9) | 6.6 | 27 |
| Colesterol <200 mg/dL Recomendable 200-239 mg/dL Limítrofe ≥240 mg/dL Alto riesgo | 201 (44) | 136 | 324 |
| Triglicéridos <150 mg/dL Recomendable 150-200 mg/dL limítrofe >200 mg/dL alto riesgo >1000 mg/dL muy alto riesgo | 184 (120) | 69 | 625 |
| HDL >35 mg/dL Recomendable <35 mg/dL Alto riesgo | 57 (13) | 33 | 86 |
| LDL <130 mg/dL Recomendable 130-159 mg/dL limítrofe ≥160 mg/dL alto riesgo ≥190 mg/dL muy alto riesgo | 136 (47) | 79 | 299 |
| VLDL <30 mg/dL recomendable | 14.7 (18.9) | 1.4 | 91.5 |

En la **figura 13** se presenta el estado de los niveles del perfil de lípidos de nuestra población de estudio en relación con los valores de referencia para población mexicana. Podemos observar que los triglicéridos, colesterol y LDL son los aspectos que más alteraciones presentan. En el caso de los triglicéridos únicamente 10 participantes se encuentran dentro de los niveles recomendables, 9 se encuentran en un intervalo limítrofe y 6 presentan alto riesgo. Para colesterol son 14 participantes con niveles recomendables, 7 con niveles limítrofes y 4 con niveles

de alto riesgo. Para LDL se observaron 15 participantes dentro de los niveles recomendables, 6 en intervalo limítrofe, 2 en alto riesgo y 2 en muy alto riesgo.

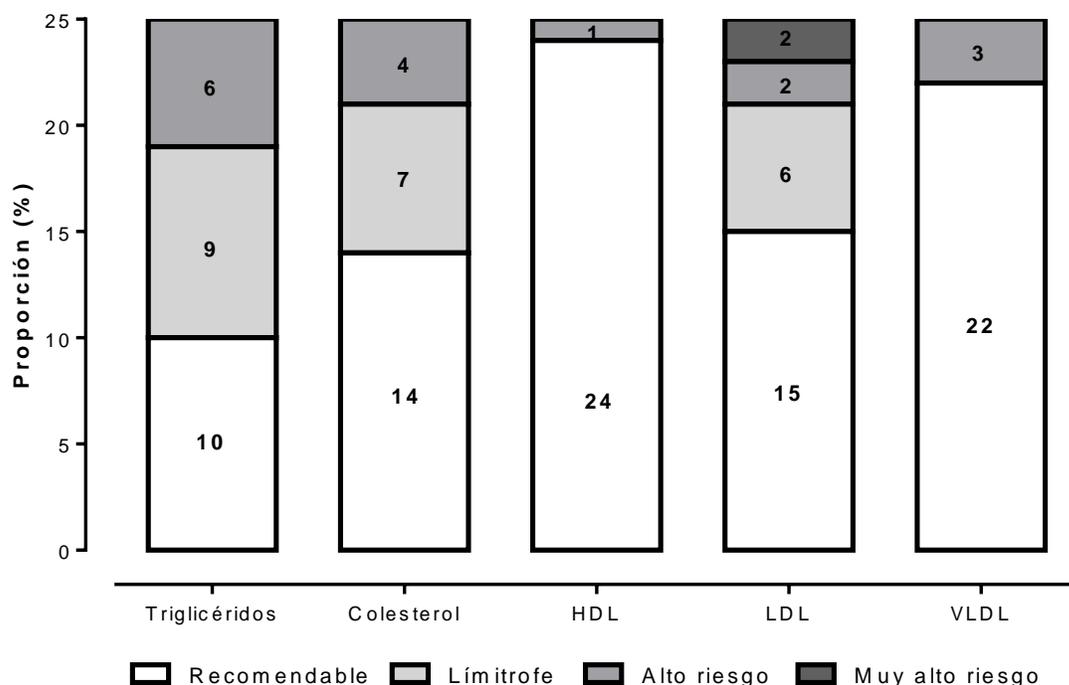


Figura 13. Estado de niveles de perfil de lípidos con relación a sus respectivos valores de referencia.

HLD: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad (n=25).

Para HDL y VLDL la mayoría de los participantes, 24 (6%) y 22 (88%) respectivamente, se encuentran dentro de los intervalos recomendables. El resto de la población de estudio presenta niveles en el intervalo limítrofe.

5.1.2 PSICOSOCIAL

El análisis del cuestionario de calidad de vida (WHOQOL-BREF) reflejó una percepción de la calidad de vida (CV) de $70 \pm 20\%$, mientras que la percepción sobre su salud presentó una media de $57 \pm 19.76\%$. De manera más específica, se obtuvieron los siguientes promedios para los diferentes dominios que se evalúan en WHOQOL-BREF: salud física $56.55 \pm 20.03\%$, salud psicológica $64.70 \pm 15.23\%$, relaciones sociales $53.15 \pm 27.01\%$ y para ambiente $58.20 \pm 19.81\%$.

En la **figura 14** se presentan también las medias y desviaciones estándares obtenidas para nuestra población de estudio, y se contrastan con los valores obtenidos en una población de adultos jóvenes sanos, de la misma localidad.

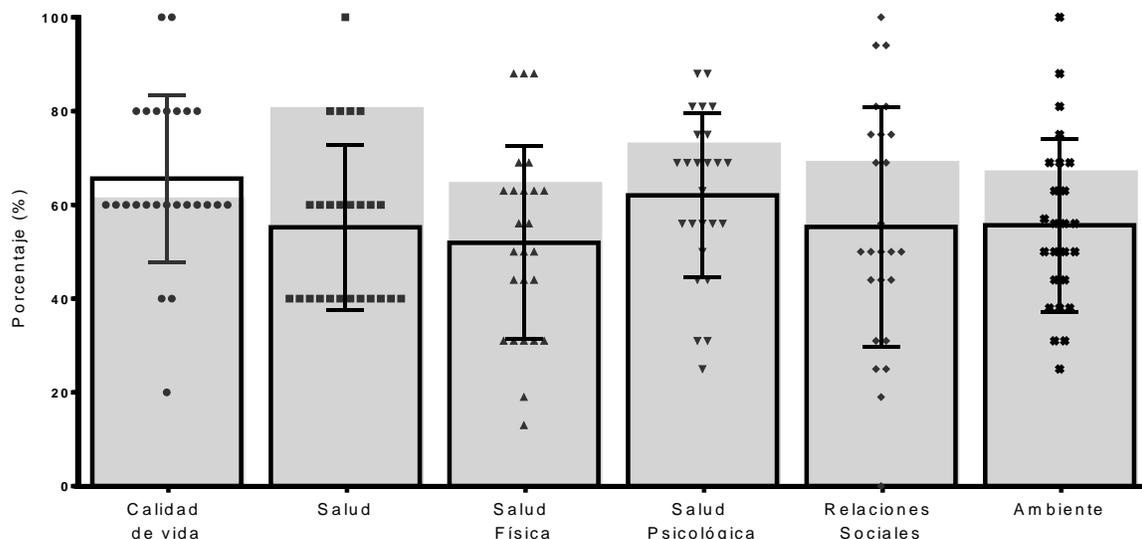


Figura 14. Dominios evaluados en el cuestionario de calidad de vida WHOQOL-BREF.

En sólido gris se observan los porcentajes obtenidos para población local sana (García-Terán et al., 2015).

En la **tabla 9** se observa la frecuencia del uso de diferentes estrategias de afrontamiento en nuestra población de estudio. Las estrategias de afrontamiento primarias más utilizadas en nuestra población fueron: el pensamiento desiderativo (44%), la resolución de problemas (32%) y el apoyo social (24%) Con relación a las estrategias de afrontamiento secundarias se observa que la mayoría de los participantes emplean estrategias centradas en el problema, específicamente de manera adecuada (60%). Finalmente, con relación a las estrategias terciarias el 80% de nuestra población emplea estrategias de afrontamiento adecuadas, mientras 20% emplea estrategias inadecuadas.

Tabla 9. Frecuencia del uso de estrategias de afrontamiento.

| | FRECUENCIA n (%) | MEDIA (DE) | MIN. | MÁX. |
|--|----------------------------|----------------------|-------------|-------------|
| Primarias | | | | |
| <i>Resolución de problemas</i> | 8 (32) | 13.3 (4.2) | 4 | 20 |
| <i>Autocrítica</i> | 0 (0) | 6.1 (5.1) | 0 | 15 |
| <i>Expresión de emociones</i> | 0 (0) | 9.3 (4.6) | 0 | 18 |
| <i>Pensamiento desiderativo</i> | 11 (44) | 13.6 (5.9) | 1 | 20 |
| <i>Apoyo social</i> | 6 (24) | 11.9 (4.8) | 5 | 20 |
| <i>Reestructuración cognitiva</i> | 3 (12) | 12.4 (3.9) | 5 | 19 |
| <i>Evitación de problemas</i> | 2 (8) | 8.4 (4.5) | 2 | 17 |
| <i>Retirada social</i> | 1 (4) | 6.9 (4) | 0 | 16 |
| Secundarias | | | | |
| <i>Manejo adecuado centrado en el problema</i> | 15 (60) | 12.8 (3.6) | 5.5 | 18 |
| <i>Manejo adecuado centrado en emociones</i> | 5 (20) | 10.6 (4.2) | 5.5 | 19 |
| <i>Manejo inadecuado centrado en el problema</i> | 3 (12) | 9.5 (12.3) | 3 | 17.5 |
| <i>Manejo inadecuado centrado en emociones</i> | 2 (8) | 6.5 (3.8) | 0 | 15.5 |
| Terciarias | | | | |
| <i>Manejo adecuado</i> | 20 (80) | 11.7 (3.6) | 5.7 | 18.2 |
| <i>Manejo inadecuado</i> | 5 (20) | 8.7 (2.8) | 3.7 | 15.2 |

En la **figura 15** se presentan las frecuencias de uso de las diferentes estrategias de afrontamiento entre los grupos de diagnóstico de EM. Podemos observar que la resolución de problemas, el pensamiento desiderativo y el apoyo

social son las estrategias más empleadas por los participantes con RRMS, PPMS y aquellos que aún no tienen un diagnóstico bien definido. En el caso del grupo de SPMS se observa que la principal estrategia es la reestructuración cognitiva.

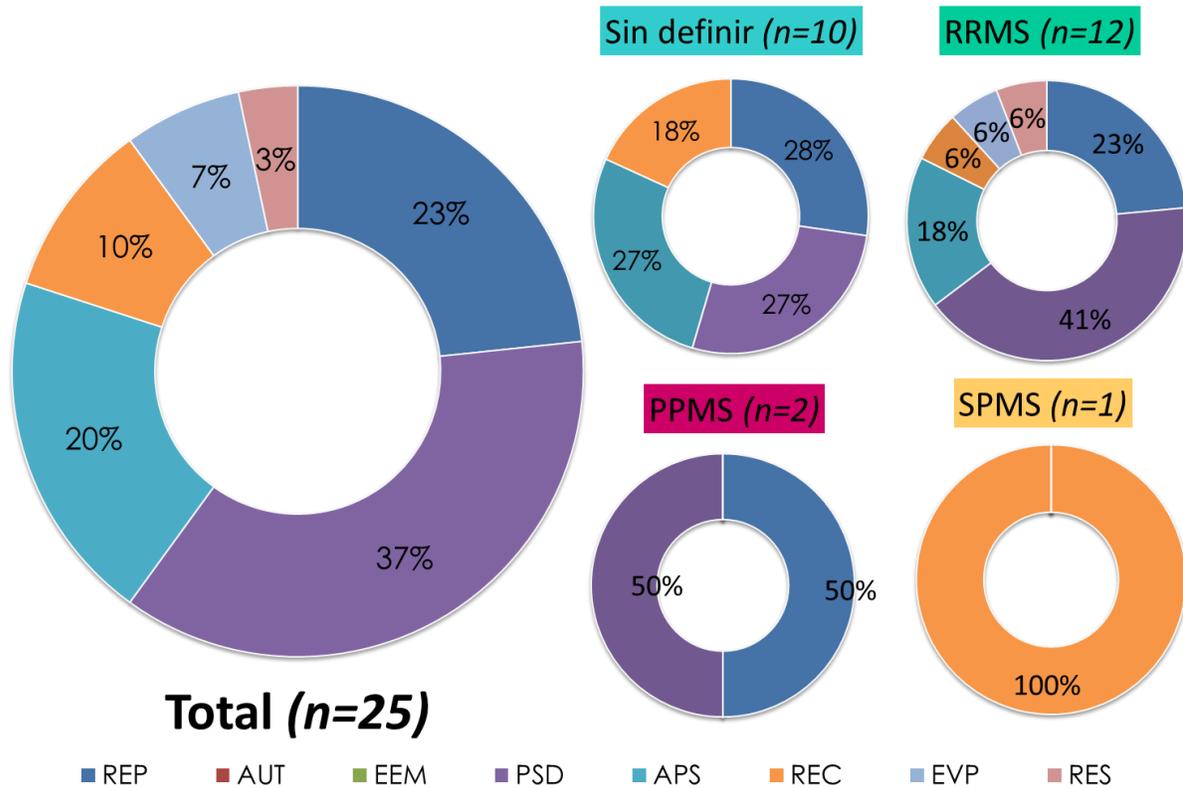


Figura 15. Frecuencia en el uso de las diferentes estrategias de afrontamiento para los diferentes grupos de diagnóstico de Esclerosis Múltiple. RRMS: Esclerosis Múltiple Recurrente-remitente; PPMS: Esclerosis Múltiple Primario-Progresivo; SPMS: Esclerosis Múltiple secundaria-progresiva; REP: resolución de problema; AUT: autocrítica; EEM: expresión emocional; PSD: pensamiento desiderativo; APS: apoyo social; REC: reestructuración cognitiva; EVP: evitación de problema; RES: retirada social (n=25).

Con relación a salud mental se evaluó la presencia de síntomas de depresión y ansiedad. En la **figura 16** se presentan la frecuencia e intensidad de síntomas de depresión en el total de la población de estudio, así como la comparación entre los distintos tipos de diagnóstico que se tienen. El 36% presenta sintomatología de depresión: 16% mínimos y 20% moderados. El 64% restante no presenta sintomatología. Sintomatología mínima se presentó en el grupo con RRMS y en aquellos participantes sin un diagnóstico definido, en 16 y 20% respectivamente. Sintomatología moderada fue identificada en los grupos con

RRMS, PPMS y sin diagnóstico definido en 17, 50 y 20% respectivamente. En casos con SPMS no se presentó sintomatología asociada a depresión.

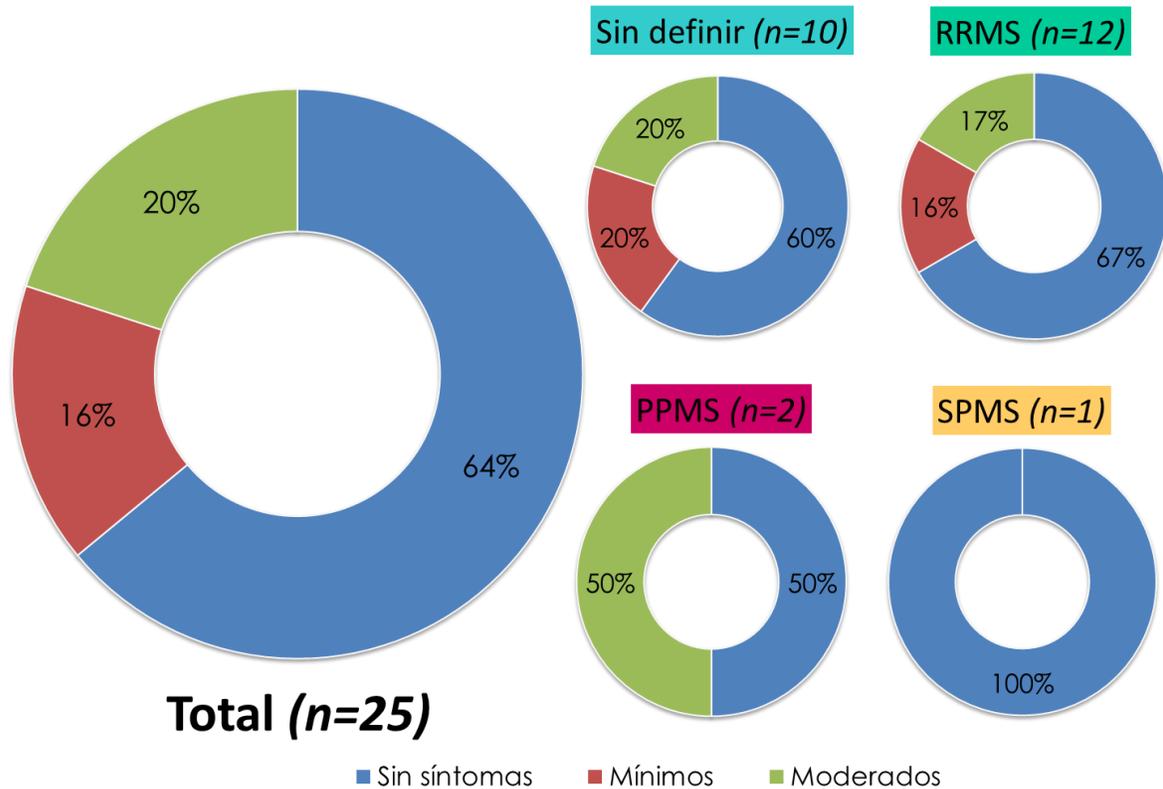


Figura 16. Presencia y severidad de síntomas de depresión en los diferentes grupos de diagnóstico de Esclerosis Múltiple. RRMS: Esclerosis Múltiple Recurrente-remite; PPMS: Esclerosis Múltiple Primario-Progresivo; SPMS: Esclerosis Múltiple secundaria-progresiva (n=25).

En la **figura 17** se presenta la frecuencia y severidad de sintomatología de ansiedad en nuestra población de estudio. En el total de la población se observa que el 8% de la muestra presenta sintomatología leve, 33% sintomatología moderada, 37% sintomatología severa y 22% no presentan síntomas asociados a ansiedad. Con relación a los grupos de diagnóstico observamos que síntomas mínimos se presentan en 50% del grupo con PPMS; sintomatología moderada se presentó en el grupo sin diagnóstico definido (30%) y el grupo con RRMS (46%); mientras que sintomatología grave se encontró en todos los grupos.

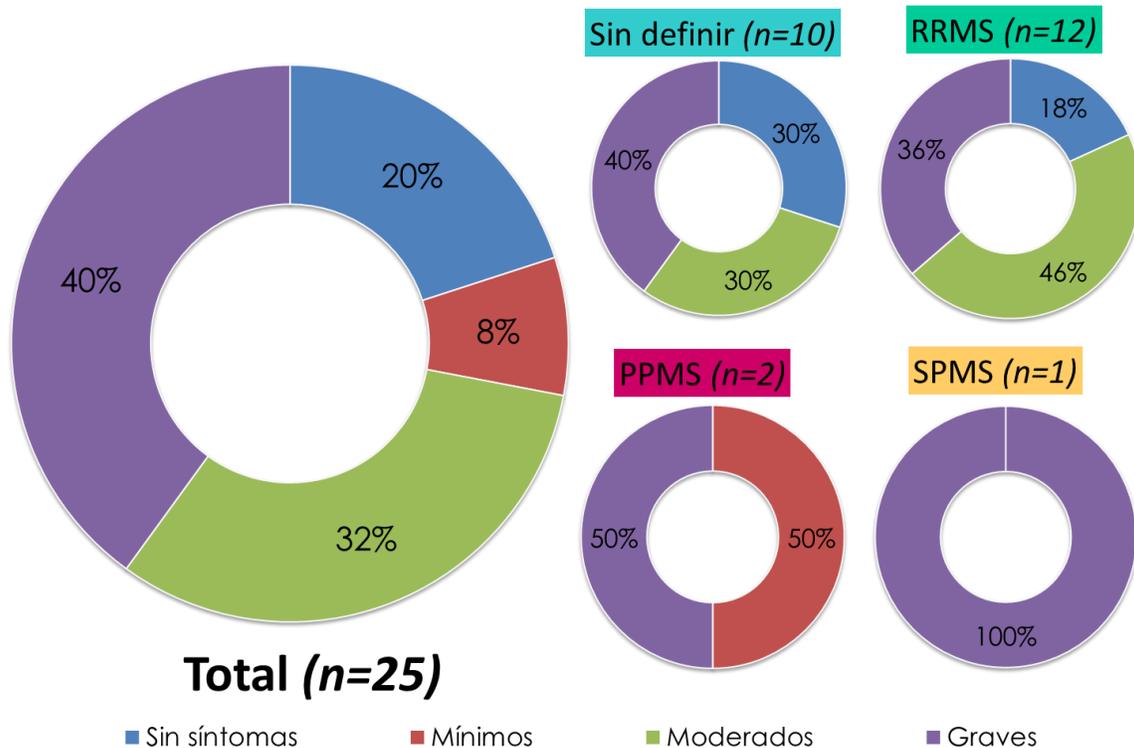


Figura 17. Presencia y severidad de síntomas de ansiedad en los diferentes grupos de diagnóstico de Esclerosis Múltiple. RRMS: Esclerosis Múltiple Recurrente-remitente; PPMS: Esclerosis Múltiple Primario-Progresivo; SPMS: Esclerosis Múltiple secundaria-progresiva (n=25).

Dentro de las evaluaciones sociales, se consultó la percepción de apoyo social y de la funcionalidad familiar. En la **figura 18** se observan las dos dimensiones del apoyo social evaluadas: el afectivo y el confidencial. Para el apoyo afectivo se obtuvo una media de 20 ± 4.9 , superior a los 15 puntos indicativos de apoyo adecuado. Para el apoyo confidencial se observó una media de 24 ± 6.8 , superior a los 18 puntos tomados como referencia para un apoyo adecuado. En conjunto se calculó una media de apoyo social de 44 ± 9.7 , superior a los 33 puntos de referencia, esto es indicativo de que la población de estudio percibe un apoyo social adecuado, tanto a nivel afectivo como a nivel confidencial.

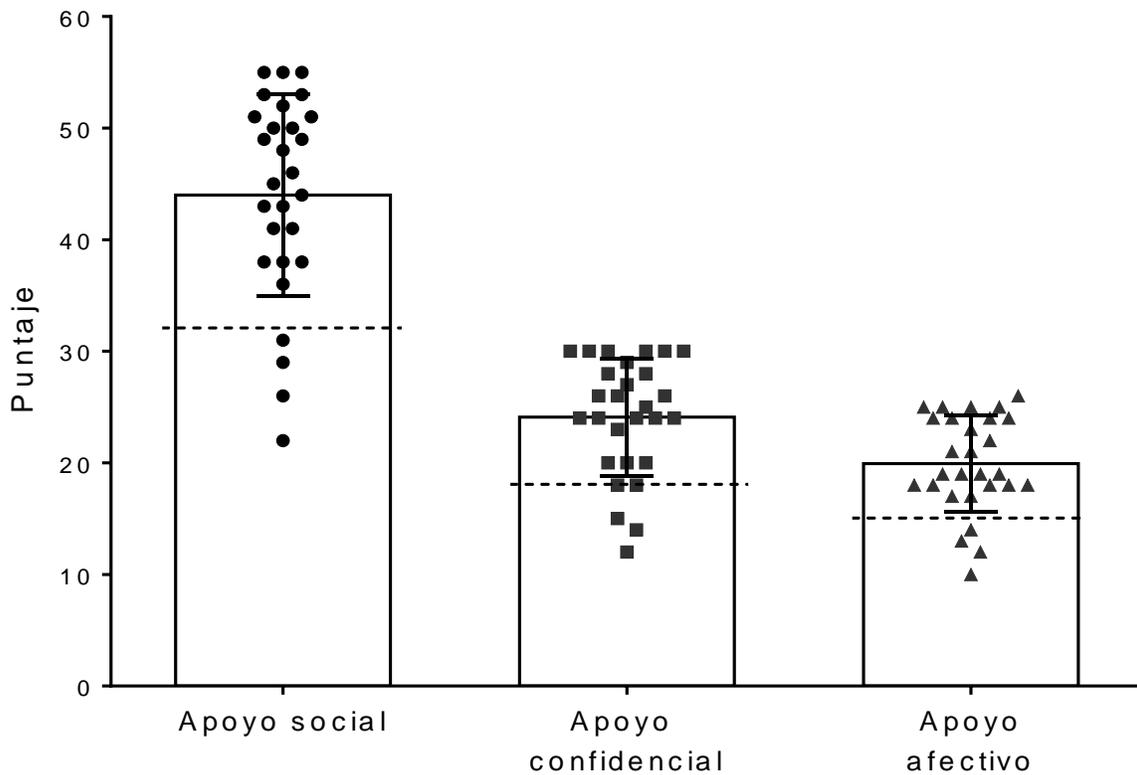


Figura 18. Percepción del apoyo social.

Se aprecian los puntos de cohorte para apoyo social total (≥ 33) confidencial (≥ 18) y afectivo (≥ 15) ($n=25$).

En la evaluación de la funcionalidad familiar, se observó que el 62.5% de la población de estudio reporta pertenecer a una familia funcional, 25% a una familia moderadamente funcional, 8.3% a una familia disfuncional, mientras que 4.2% reporta pertenecer a una familia severamente disfuncional.

Con relación a aspectos físicos se observa que 14 participantes (56%) de nuestra población presenta valores superiores a 4 en la escala de la severidad de la fatiga (FSS), lo que nos indica presencia de fatiga como síntoma.

En la **figura 19** se presentan las medias obtenidas para los diferentes dominios evaluados mediante el cuestionario WHODAS 2.0. En este cuestionario un porcentaje alto es indicativo de una mayor dificultad para realizar tareas asociadas al dominio evaluado.

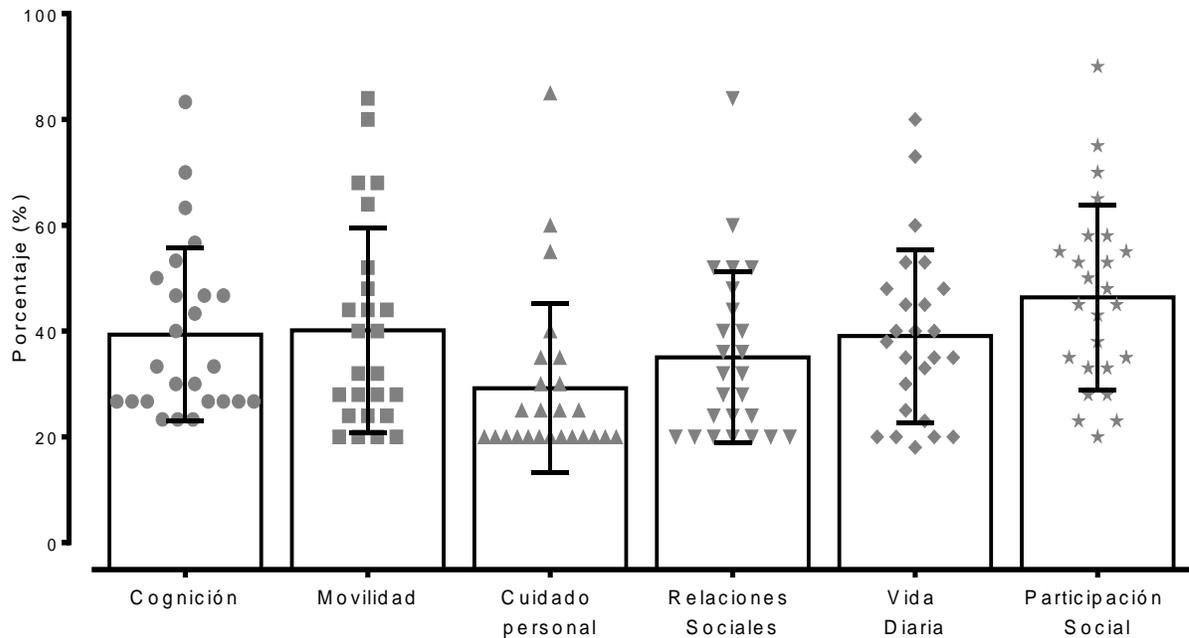


Figura 19. Porcentajes obtenidos para los diferentes dominios evaluados en el cuestionario de evaluación de discapacidad de la OMS (WHODAS 2.0).

Se aprecia que el dominio en el que los participantes mostraron mayor dificultad fue participación social ($46.1 \pm 17.6\%$), seguido por el dominio de movilidad ($40.1 \pm 19.4\%$), cognición ($39.3 \pm 16.3\%$), vida diaria ($38.9 \pm 16.3\%$), relaciones sociales ($35 \pm 16.1\%$) y finalmente el dominio con menores dificultades fue cuidado personal ($29.2 \pm 15.9\%$).

5.2 DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE VITAMINA D SÉRICA

Veinticinco (100%) pacientes presentaron niveles bajos de vitamina D (<30 ng/ml), de los cuales 6 (24%) presentaron insuficiencia (20-40 ng/ml) y 19 (76%) presentaron deficiencia severa (0-20 ng/ml). La concentración media de vitamina D en nuestra población fue de 17.3 ± 4.6 ng/ml, valor por debajo de los niveles de referencia para metabolismo de hueso (>30 ng/ml) y para funciones no clásicas de la VD (>40 ng/ml).

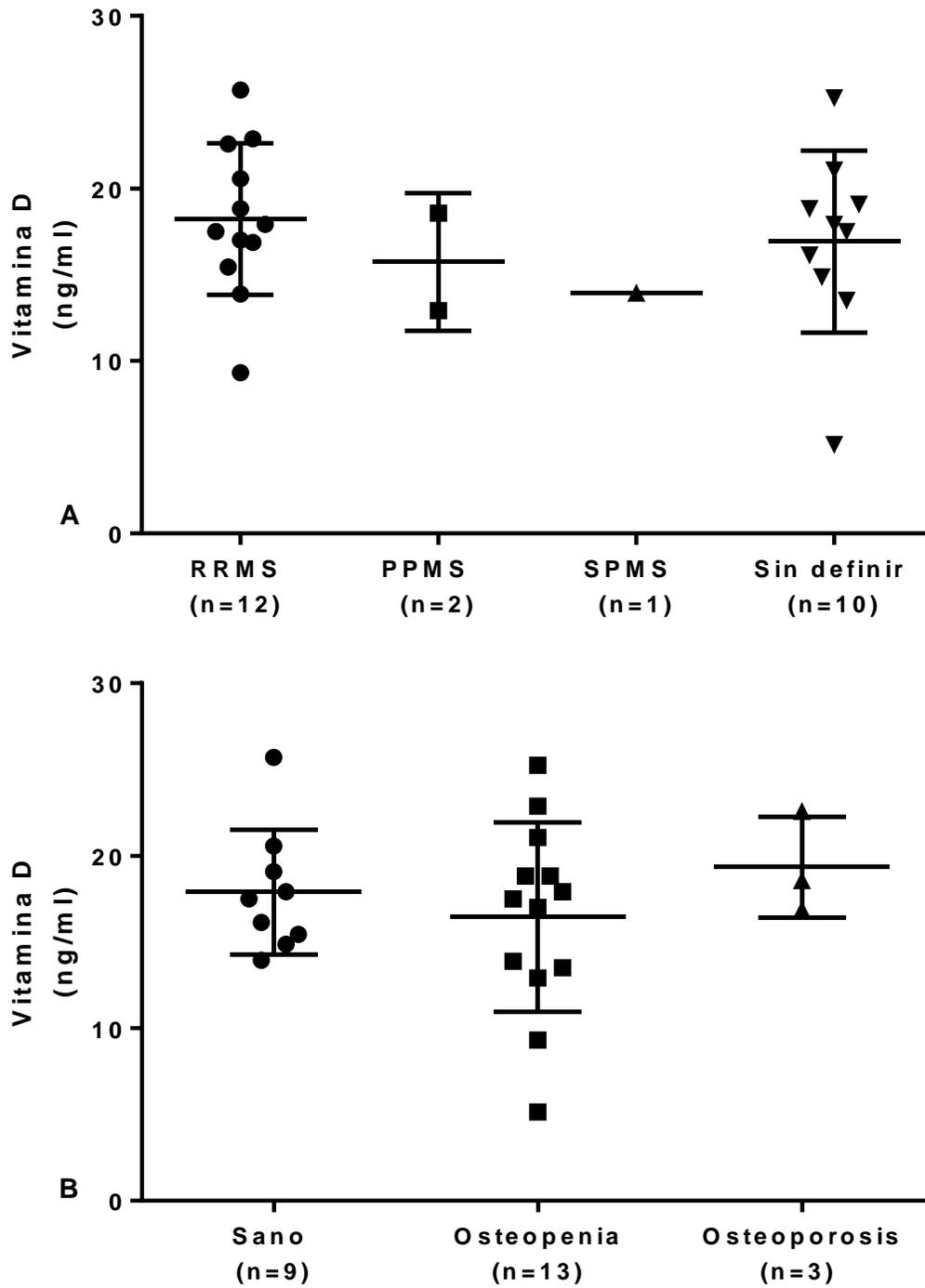


Figura 20. Niveles de vitamina D obtenidos por grupos del tipo de diagnóstico (A) y por estado de salud ósea (B).

RRMS: Esclerosis Múltiple Recurrente-remitente; PPMS: Esclerosis Múltiple Primario-Progresivo; SPMS: Esclerosis Múltiple secundaria-progresiva (n=25).

La concentración media de VD fue ligeramente mayor en la población con RRMS (18.2 ng/ml), que en la población con PPMS (15.7 ng/ml) o en población con SPMS (13.9 ng/ml). El grupo que no cuenta aún con un diagnóstico definido. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos al considerar la dispersión de los datos (**figura 20A**).

En la **figura 20B** se presentan las medias de la concentración de vitamina D obtenidas entre los diferentes estados de salud ósea. La concentración media de fue 17.9 ng/ml para población sana, 16.5 ng/ml para población con osteopenia y 19.3 ng/ml para población con osteoporosis. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos.

5.3 DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE PROTEÍNAS INFLAMATORIAS

Para la evaluación de la interleucina 1 β los veinticinco pacientes presentaron niveles detectables, con una media de 0.10 ± 0.04 pg/ml. En la **figura 21A** se presentan las concentraciones medias de IL-1 β para los diferentes grupos de acuerdo al diagnóstico: 0.089 ± 0.037 pg/ml para RRMS, 0.099 ± 0.026 pg/ml para PPMS, 0.104 pg/ml para SPMS y 0.108 ± 0.04 pg/ml para el grupo de pacientes sin un diagnóstico definido. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos.

Con relación a la evaluación de interleucina 17 se observa que únicamente 6 participantes presentaron niveles detectables de esta citocina, con una concentración media de 3.91 ± 4.18 pg/ml. En la **figura 21B** se aprecia que de estos 6 participantes 2 pertenecen al grupo de pacientes con RRMS, con una concentración media de 7.58 ± 6.3 pg/ml. Los 4 participantes faltantes pertenecen al grupo de pacientes que aún no cuentan con un diagnóstico definido, con una concentración media de 2.07 ± 1.55 pg/ml. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos evaluados.

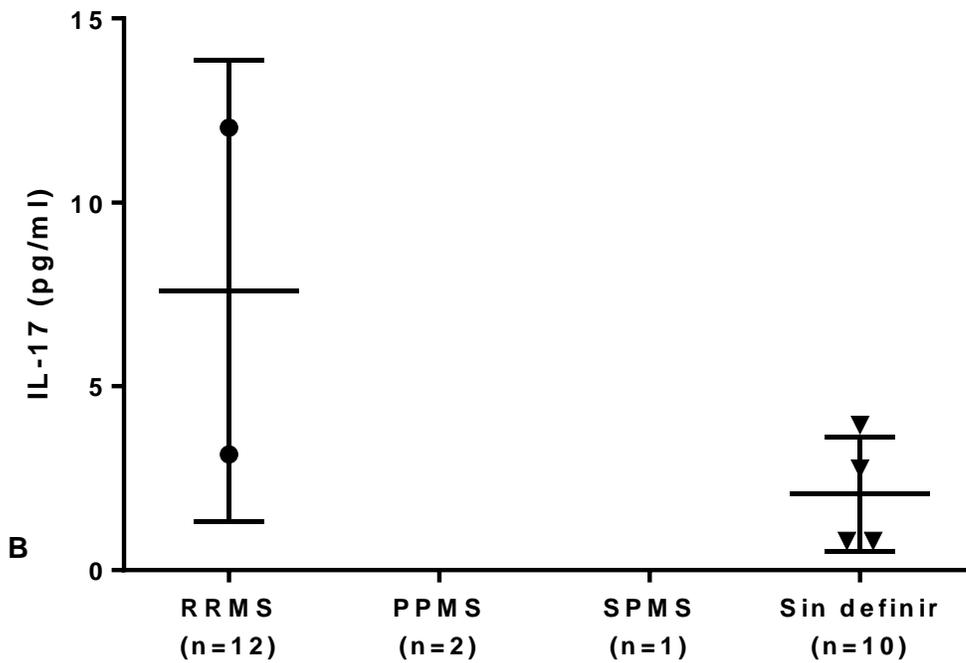
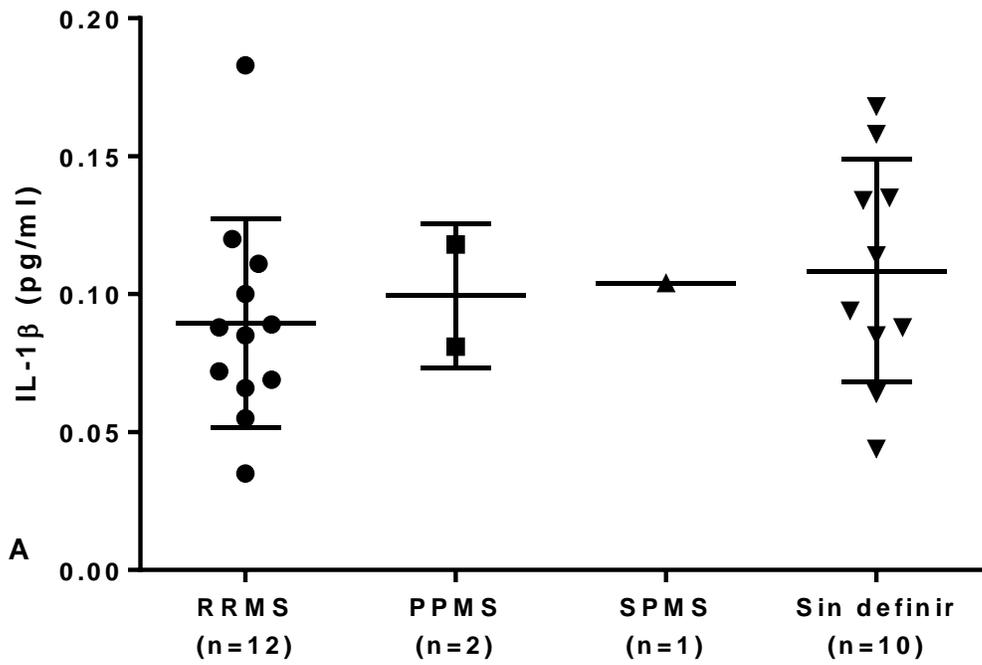


Figura 21. Niveles de interleucina 1β (IL-1 β) (A) e interleucina 17 (IL-17) (B) con relación al tipo de diagnóstico.

RRMS: Esclerosis Múltiple Recurrente-remitente; PPMS: Esclerosis Múltiple Primario-Progresivo; SPMS: Esclerosis Múltiple secundaria-progresiva (n=25)

5.4 EVALUACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA

Tabla 10. Datos de composición corporal y densidad mineral ósea. DMO: densidad mineral ósea (n=25).

| | MEDIA | DE | MIN. | MÁX. |
|-------------------------------|--------------|-----------|-------------|-------------|
| Peso (Kg) | 71 | 14 | 51 | 98 |
| Estatura | 1.60 | 0.097 | 1.5 | 1.9 |
| Índice de masa corporal | 26 | 4.2 | 20 | 36 |
| Grasa total (%) | 37 | 7.6 | 24 | 53 |
| Masa grasa (Kg) | 26 | 8 | 16 | 49 |
| Inclinación masa (Kg) | 48 | 18 | 26 | 97 |
| Masa total (Kg) | 70 | 14 | 51 | 97 |
| Composición mineral ósea | 2.2 | 0.43 | 1.6 | 3 |
| Cuello del fémur | | | | |
| <i>DMO (g/cm²)</i> | 0.83 | 0.14 | 0.6 | 1.2 |
| <i>Puntuación T</i> | -0.74 | 1 | -2.9 | 1.8 |
| <i>Puntuación Z</i> | -0.28 | 1.1 | -2.1 | 2.5 |
| Triángulo de Ward | | | | |
| <i>DMO (g/cm²)</i> | 0.73 | 0.15 | 0.47 | 1.1 |
| <i>Puntuación T</i> | -0.37 | 1.1 | -2.6 | 2.2 |
| <i>Puntuación Z</i> | 0.26 | 1.1 | -1.7 | 3.4 |
| Troncánter del fémur | | | | |
| <i>DMO (g/cm²)</i> | 0.68 | 0.14 | 0.51 | 1.2 |
| <i>Puntuación T</i> | -0.62 | 0.92 | -2.5 | 1.8 |
| <i>Puntuación Z</i> | -0.38 | 0.97 | -2.2 | 2.5 |
| Inter del fémur | | | | |
| <i>DMO (g/cm²)</i> | 1.1 | 0.16 | 0.69 | 1.5 |
| <i>Puntuación T</i> | -0.65 | 0.89 | -2.6 | 1.6 |
| <i>Puntuación Z</i> | -0.46 | 0.84 | -2.2 | 1.7 |
| Fémur total | | | | |
| <i>DMO (g/cm²)</i> | 0.92 | 0.14 | 0.63 | 1.3 |
| <i>Puntuación T</i> | -0.64 | 0.93 | -2.6 | 1.8 |
| <i>Puntuación Z</i> | -0.38 | 0.89 | -2.4 | 2.1 |
| Columna vertebral | | | | |
| <i>DMO (g/cm²)</i> | 0.97 | 0.10 | 0.78 | 1.2 |
| <i>Puntuación T</i> | -0.85 | 0.86 | -2.9 | 1.1 |
| <i>Puntuación Z</i> | -0.58 | 0.89 | -2.6 | 1.9 |

En la **tabla 10** se presentan medias, desviaciones estándar, mínimos y máximos de las diferentes variables de composición corporal y densidad mineral ósea. Presentaron un peso de 71 ± 14 kg, una estatura de 1.60 ± 0.097 metros, un índice de masa corporal (IMC) de 26 ± 8 , un porcentaje de grasa total de $37 \pm 7.6\%$ y

masa grasa de 26 ± 8 kg. Considerando la clasificación del IMC de la OMS observamos que 9 (36%) de los participantes presenta un peso normal (IMC: 18.5-24.9), 8 (32%) sobrepeso (IMC: 25-30), 7 (28%) obesidad tipo I (IMC: 30-34.9) y 1 (4%) obesidad tipo II (IMC: 35-39.9). Adicionalmente se pueden observar los datos estadísticos de densidad mineral ósea (DMO), puntaje T y puntaje Z para cada una de las zonas del fémur evaluadas y para columna vertebral.

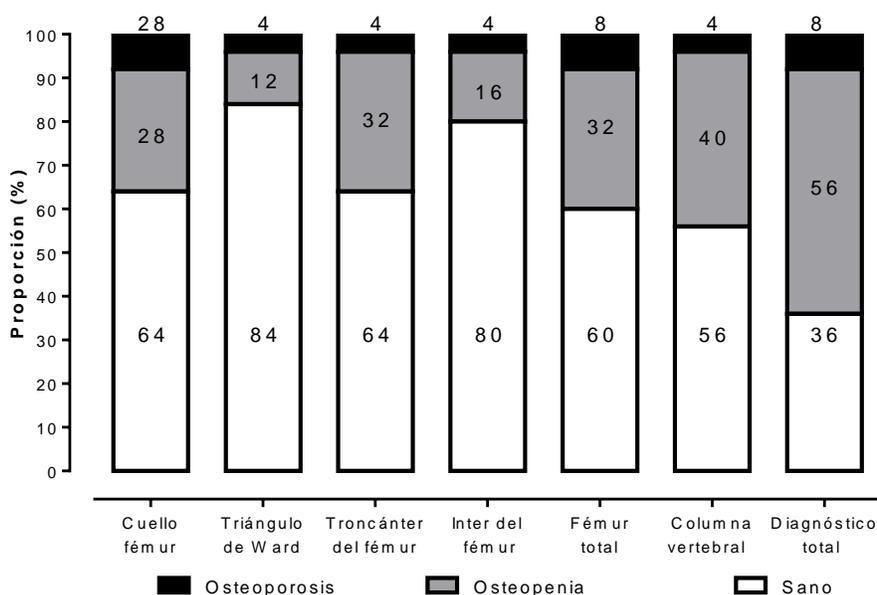


Figura 22. Diagnóstico de salud ósea para cada una de las regiones evaluadas.

En la **figura 22** se presentan las frecuencias de osteopenia y osteoporosis en las diferentes zonas evaluadas mediante DXA. Se observó osteopenia en 28% de los pacientes en el área del cuello del fémur, 12% en el triángulo de Ward, 32% en el Troncáncer del fémur, 16% en el inter del fémur, 32% del fémur total y 40% en la columna vertebral.

Con relación a osteoporosis se presentó en 28% de los participantes en el área del cuello del fémur, 4% en las áreas del triángulo de Ward, troncáncer e inter del fémur, mientras que a nivel del fémur total se presentó en 8% de la población; en la columna vertebral se observó en 12% de los pacientes. De manera global 36% de la población se encuentra sana, 52% presentó osteopenia y 12% presentó osteoporosis.

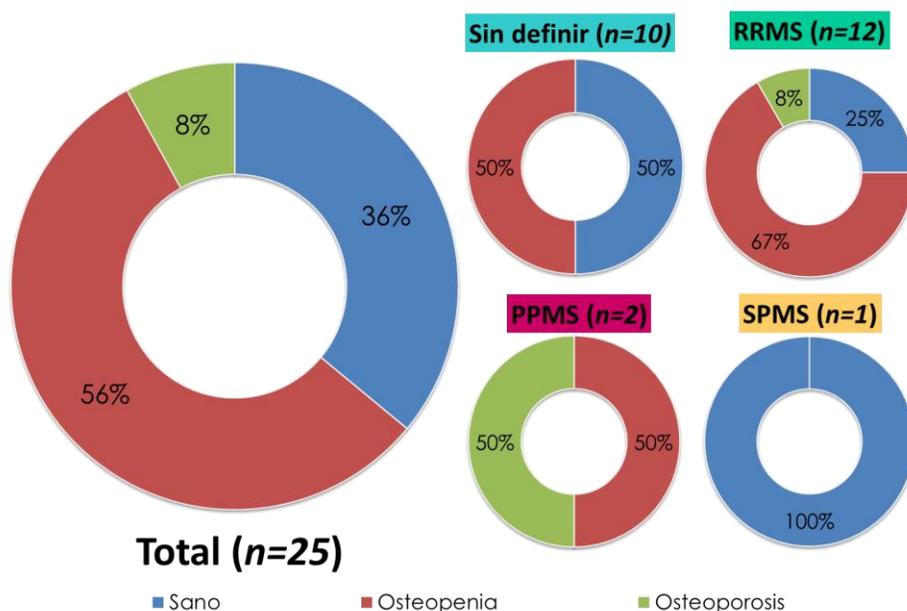


Figura 23. Diagnóstico de salud ósea con relación al diagnóstico del tipo de Esclerosis Múltiple (n=25).

En la **figura 23** se presenta la frecuencia de los diferentes diagnósticos de salud ósea con relación al diagnóstico de EM. Podemos observar que más de la mitad de las poblaciones con RRMS, PPMS y sin un diagnóstico definido presenta osteopenia. En el caso de la osteoporosis se observó en participantes del grupo con RRMS (8%) y del grupo con PPMS (50%). El grupo con SPMS presentó una salud ósea adecuada.

Al evaluar las medias de DMO entre los diferentes tipos de EM no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Para columna vertebral la DMO en pacientes con RRMS fue de 0.95 ± 0.06 g/cm², para PPMS fue 0.85 ± 0.11 g/cm², para SPMS fue 1.04 g/cm² y para el grupo sin diagnóstico definido fue de 1.02 ± 0.11 g/cm².

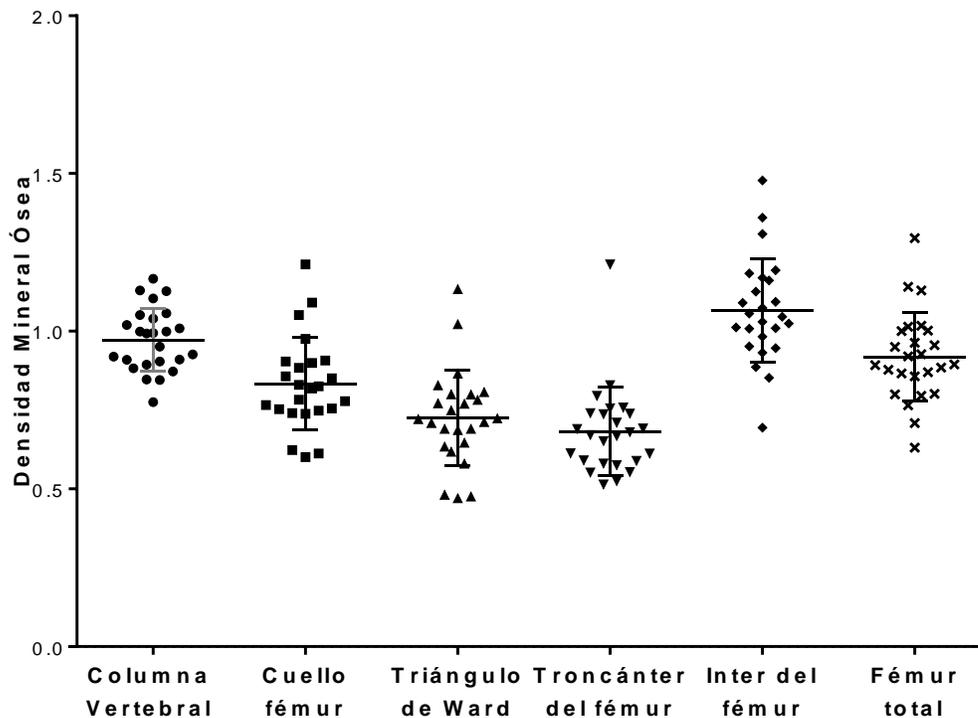


Figura 24. Valores de densidad mineral ósea obtenidos para las diferentes regiones evaluadas (n=25).

En la **figura 24** se observa que la región del troncánter del fémur es la que mayor pérdida de DMO presentó, con una media de 0.68 ± 0.14 , seguido por el triángulo de Ward con una media de 0.73 ± 0.15 g/cm², el cuello del fémur con 0.83 ± 0.14 g/cm² y finalmente, la región inter troncántica con una media de 0.83 ± 0.14 g/cm². No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos del estudio.

En la **figura 25** se presenta un ejemplo de los resultados obtenidos en pacientes femeninas sanas, con osteopenia y osteoporosis; mientras que la **figura 26** presenta ejemplos de pacientes masculinos con los 3 diagnósticos.

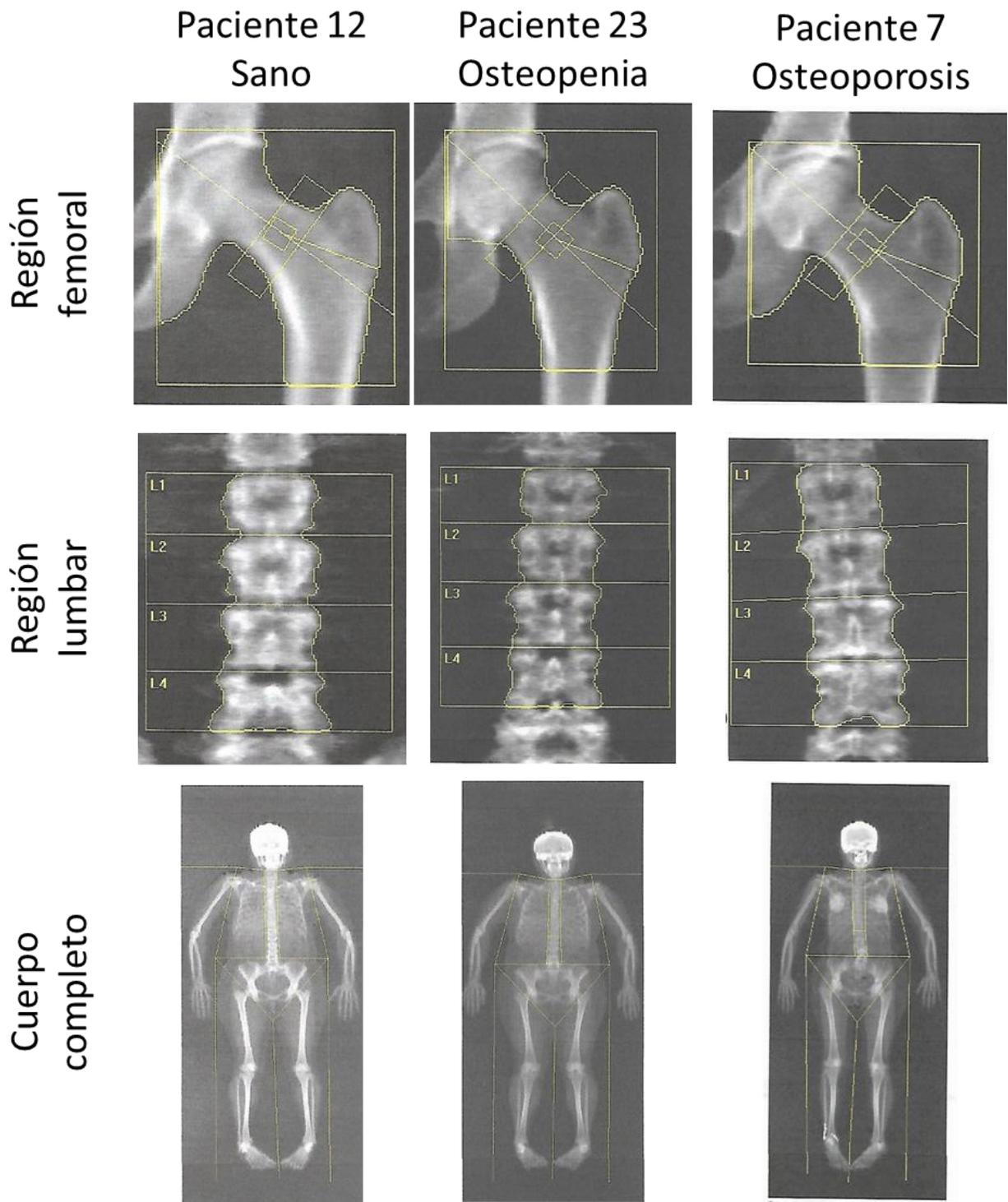


Figura 25. Región femoral, lumbar y cuerpo completo de pacientes femeninas con 3 diferentes diagnósticos de salud ósea.

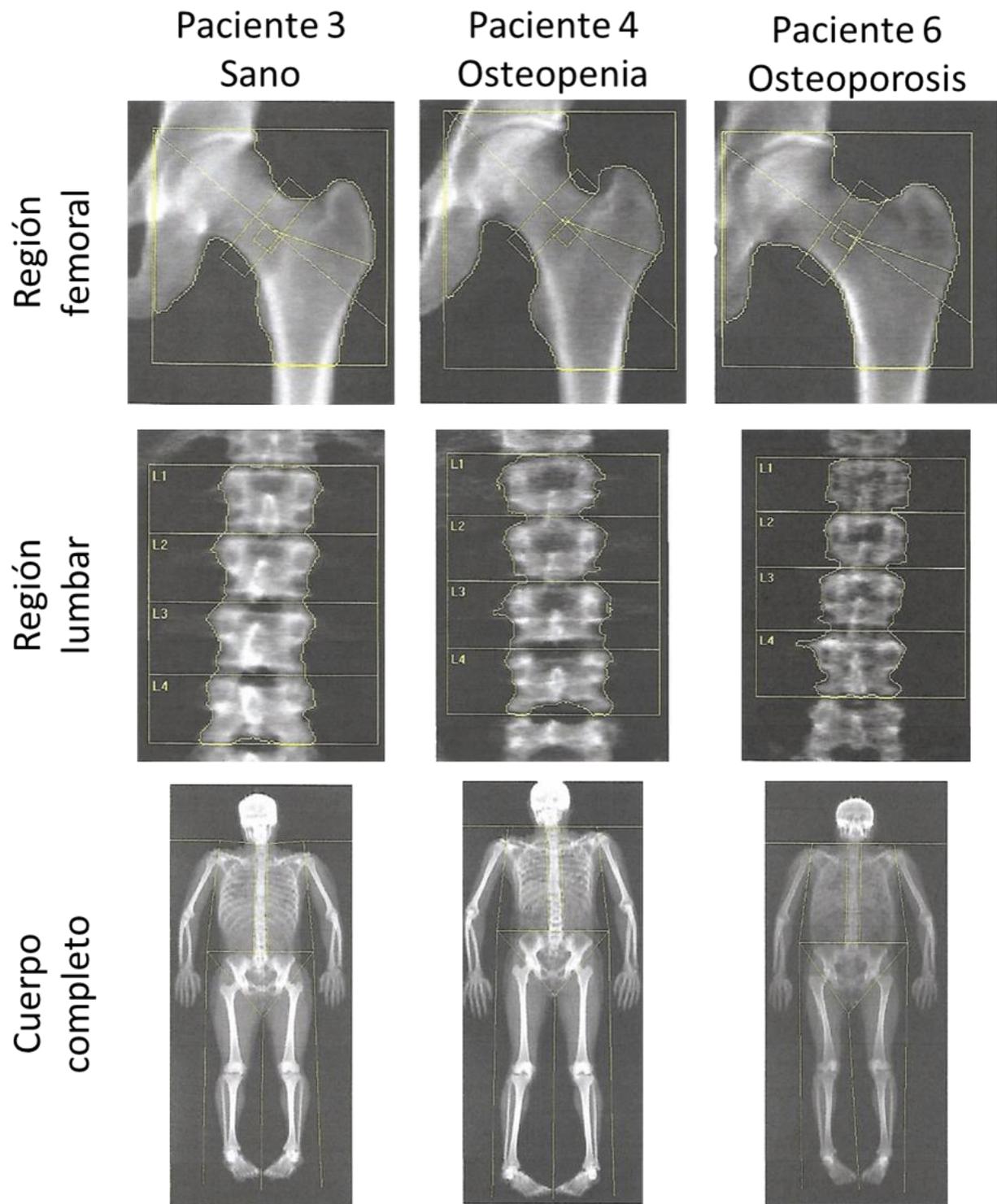


Figura 26. Región femoral, lumbar y cuerpo completo de pacientes masculinos con 3 diferentes diagnósticos de salud ósea.

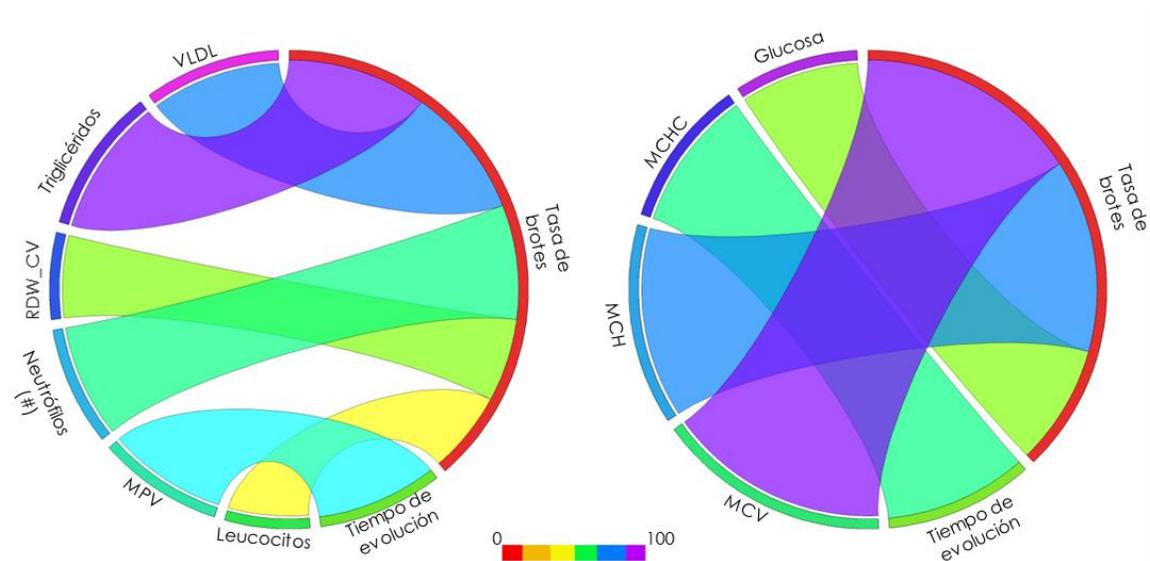
5.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

5.5.1 CORRELACIONES

Se analizaron posibles asociaciones mediante las pruebas estadísticas de correlación de Pearson, para variables con distribución normal, y correlación de Spearman, para variables con distribución no normal.

En la **figura 27** se presentan correlaciones positivas estadísticamente significativas entre la tasa de brotes (anual) y leucocitos ($p=0.041$), número de neutrófilos ($p=0.004$), la desviación estándar de la amplitud de la distribución eritrocitaria RDW_SD ($p=0.036$), triglicéridos ($p=0.000$) y lipoproteína de muy baja densidad VLDL ($p=0.000$). Correlaciones negativas estadísticamente significativas fueron observadas entre la tasa de brotes y el volumen corpuscular medio MCV ($p=0.000$), la hemoglobina corpuscular media MCH ($p=0.000$) y glucosa ($p=0.036$). Con relación al tiempo de evolución se encontró correlación estadísticamente significativa positiva con el volumen plaquetario medio MPV ($p=0.001$) y negativa con la concentración media de hemoglobina corpuscular MCHC ($p=0.011$). No se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre la edad de diagnóstico, la edad y las diferentes variables bioquímicas.

En la **figura 28** se presentan las correlaciones obtenidas entre la tasa de brotes, el tiempo de evolución, la edad diagnóstica y la edad con relación a las diferentes variables psicosociales evaluadas. Se encontraron correlaciones negativas estadísticamente significativas entre la tasa de brotes y los dominios de calidad de vida ($p=0.038$) y relaciones sociales ($p=0.030$) del WHOQOL, la autocrítica ($p=0.030$), estrategias inadecuadas centradas en emociones ICE ($p=0.017$) y estrategias inadecuadas ($p=0.024$). Con relación al tiempo de evolución se observó correlación negativa estadísticamente significativa con el dominio de cuidado personal de WHODAS ($p=0.048$) y positiva con la evitación de problemas ($p=0.028$).



| | | Tasa de brotes (por año) | Tiempo de evolución | Edad de diagnóstico | Edad |
|----------------------------------|----------|-----------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| LEUCOCITOS | | 0.412* | -0.062 | 0.003 | 0.044 |
| | | 0.041 | 0.770 | 0.988 | .836 |
| MCV | <i>r</i> | -0.788** | 0.143 | -0.039 | .071 |
| | <i>p</i> | 0.000 | 0.494 | 0.851 | 0.734 |
| MCH | <i>r</i> | -0.679** | -0.165 | 0.030 | -0.096 |
| | <i>p</i> | 0.000 | 0.431 | 0.887 | 0.648 |
| MCHC | <i>r</i> | -0.007 | -.501* | -0.002 | -0.344 |
| | <i>p</i> | 0.974 | .011 | 0.992 | 0.092 |
| MPV | <i>r</i> | -0.174 | 0.609** | -0.193 | 0.224 |
| | <i>p</i> | 0.406 | 0.001 | 0.356 | 0.281 |
| NÚMERO DE NEUTRÓFILOS | <i>r</i> | 0.579** | -0.110 | -0.010 | -0.074 |
| | <i>p</i> | 0.004 | 0.616 | 0.963 | 0.736 |
| RDW_CV | <i>r</i> | 0.421* | 0.192 | -0.069 | 0.080 |
| | <i>p</i> | 0.036 | 0.357 | 0.743 | 0.702 |
| GLUCOSA | <i>r</i> | -0.422* | 0.317 | -0.063 | 0.229 |
| | <i>p</i> | 0.036 | 0.123 | 0.766 | 0.272 |
| TRIGLICERIDOS | <i>r</i> | 0.704** | 0.162 | 0.033 | 0.155 |
| | <i>p</i> | 0.000 | 0.438 | 0.874 | 0.460 |
| VLDL | <i>r</i> | 0.662** | 0.132 | 0.078 | 0.174 |
| | <i>p</i> | 0.000 | 0.529 | 0.712 | 0.405 |

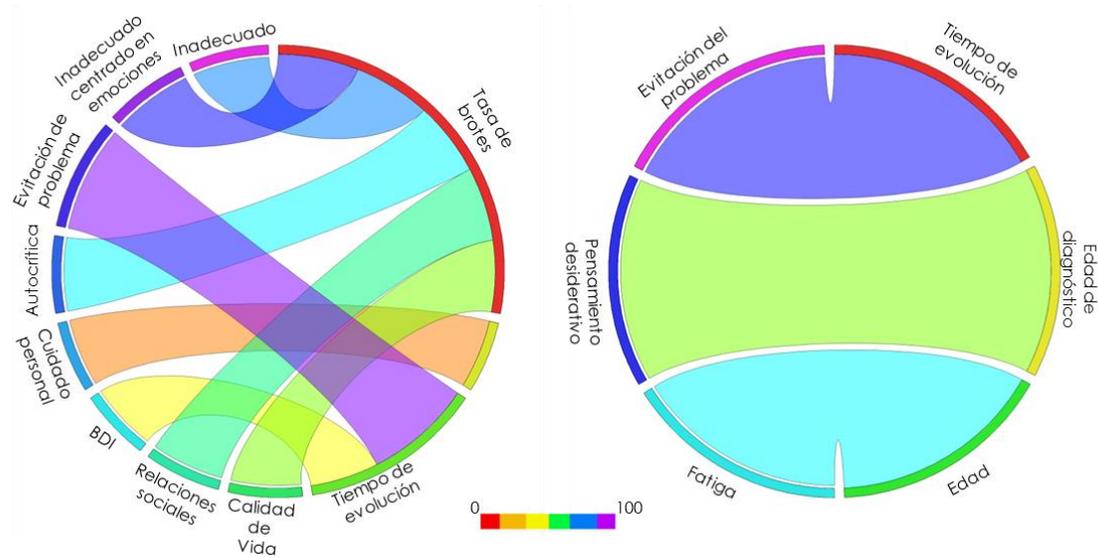
Figura 27. Asociaciones encontradas entre factores de bioquímica y biometría hemática con relación a la evolución de la Esclerosis Múltiple.

En la misma **figura 28** se observa correlación negativa estadísticamente significativa entre la edad de diagnóstico y el inventario de depresión de Beck BDI ($p=0.047$) y la evitación de problemas ($p=0.001$); mientras que se obtuvo correlación positiva entre edad de diagnóstico y el pensamiento desiderativo ($p=0.045$). Se observó correlación positiva estadísticamente significativa entre la edad y la fatiga

($p=0.036$). No se observaron correlaciones significativas para las demás variables psicosociales.

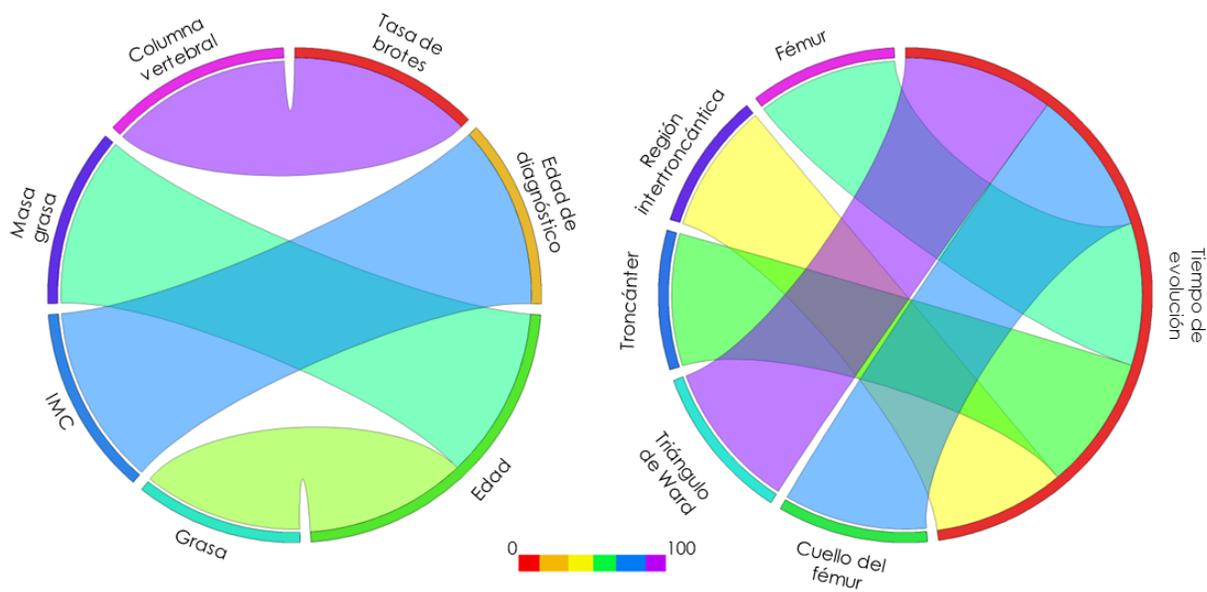
En la **figura 29** se observa correlación positiva estadísticamente significativa entre la tasa de brotes y la densidad mineral ósea de la columna vertebral ($p=0.017$). Correlaciones negativas estadísticamente significativas se observaron entre el tiempo de evolución y la densidad mineral ósea del cuello del fémur ($p=0.028$), el triángulo de Ward ($p=0.019$), el troncánter del fémur ($p=0.039$), la región intertroncántica ($p=0.043$) y el fémur total ($p=0.028$). Se observó una correlación positiva estadísticamente significativa entre la edad del diagnóstico y el índice de masa corporal ($p=0.018$). Se encontraron correlaciones positivas estadísticamente significativas entre la edad y porcentaje de grasa ($p=0.039$) y la masa grasa ($p=0.027$).

En la **figura 30** se observa que para plaquetas se obtuvieron correlaciones negativas estadísticamente significativas con relación a los dominios de calidad de vida ($p=0.001$), salud ($p=0.025$), salud física ($p=0.016$) y salud psicológica ($p=0.017$) del WHOQOL, además de apoyo confidencial ($p=0.039$); mientras que correlaciones negativas se observaron con los dominios de movilidad ($p=0.015$), cuidado personal ($p=0.044$), relaciones sociales ($p=0.036$), participación social ($p=0.005$) del WHODAS, además del puntaje total del WHODAS ($p=0.008$). Correlaciones negativas estadísticamente significativas se encontraron entre número de monocitos y funcionalidad familiar ($p=0.029$), la hemoglobina corpuscular media MHC y el puntaje del inventario de ansiedad de Beck BAI ($p=0.040$), el porcentaje de linfocitos y la funcionalidad familiar ($p=0.031$) y el coeficiente de variación de la amplitud de la distribución eritrocitaria RDW_CV con la funcionalidad familiar ($p=0.040$). Se observó correlación positiva entre el volumen corpuscular medio MCV y la calidad de vida ($p=0.025$).



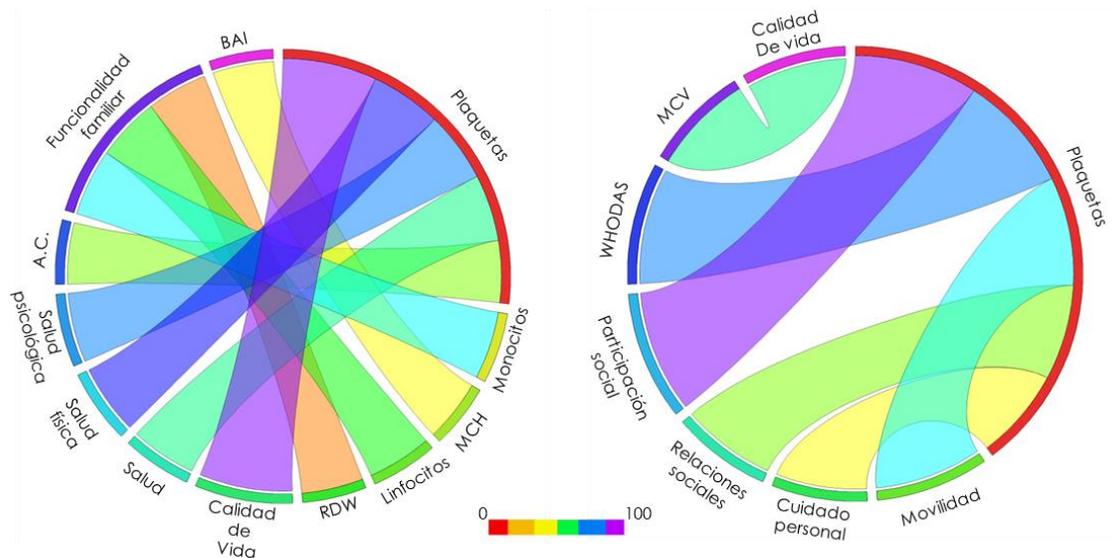
| | | Tasa de brotes (por año) | Tiempo de evolución | Edad de diagnóstico | Edad |
|---|----------|-----------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| Calidad de vida (WHOQOL-BREF) | <i>r</i> | -0.417* | 0.006 | -0.339 | -0.209 |
| | <i>p</i> | 0.038 | 0.976 | 0.097 | 0.315 |
| Relaciones sociales (WHOQOL-BREF) | <i>r</i> | -0.431* | 0.172 | -0.246 | -0.104 |
| | <i>p</i> | 0.032 | 0.412 | 0.235 | 0.620 |
| Inventario de depresión de Beck (BDI) | <i>r</i> | 0.184 | -0.048 | -0.402* | 0.205 |
| | <i>p</i> | 0.378 | 0.821 | 0.047 | 0.325 |
| Fatiga | <i>r</i> | 0.055 | 0.268 | 0.228 | 0.421* |
| | <i>p</i> | 0.739 | 0.196 | 0.272 | 0.036 |
| Cuidado personal (WHODAS) | <i>r</i> | 0.084 | -0.400* | 0.031 | -0.225 |
| | <i>p</i> | 0.689 | 0.048 | 0.884 | 0.279 |
| Autocrítica (Afrontamiento) | <i>r</i> | -0.435* | 0.294 | 0.049 | 0.061 |
| | <i>p</i> | 0.030 | 0.154 | 0.817 | 0.772 |
| Pensamiento desiderativo (Afrontamiento) | <i>r</i> | -0.180 | -0.072 | 0.404* | 0.277 |
| | <i>p</i> | 0.391 | 0.733 | 0.045 | 0.179 |
| Evitación del problema (Afrontamiento) | <i>r</i> | 0.076 | 0.438* | -0.629** | -0.267 |
| | <i>p</i> | 0.719 | 0.028 | 0.001 | 0.197 |
| Inadecuado centrado en emociones (Afrontamiento) | <i>r</i> | -0.471* | 0.256 | 0.041 | .048 |
| | <i>p</i> | 0.017 | 0.217 | 0.845 | 0.820 |
| Inadecuado (Afrontamiento) | <i>r</i> | -0.450* | 0.273 | -0.030 | 0.103 |
| | <i>p</i> | 0.024 | 0.186 | 0.887 | 0.623 |

Figura 28. Asociaciones encontradas entre factores psico-sociales y la evolución de la Esclerosis Múltiple.



| | | Tasa de brotes (por año) | Tiempo de evolución | Edad de diagnóstico | Edad |
|--------------------------------------|----------|--------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| Grasa (%) | <i>r</i> | 0.348 | 0.393 | 0.123 | 0.416* |
| | <i>p</i> | 0.088 | 0.052 | 0.557 | 0.039 |
| Índice de masa corporal (IMC) | <i>r</i> | 0.233 | 0.062 | 0.470* | 0.385 |
| | <i>p</i> | 0.262 | 0.769 | 0.018 | 0.057 |
| Masa grasa | <i>r</i> | 0.194 | 0.201 | 0.304 | 0.442* |
| | <i>p</i> | 0.354 | 0.334 | 0.140 | 0.027 |
| DMO columna | <i>r</i> | 0.472* | 0.039 | -0.138 | -0.101 |
| | <i>p</i> | 0.017 | 0.853 | 0.511 | 0.630 |
| DMO cuello del fémur | <i>r</i> | 0.169 | -0.449* | 0.171 | -0.181 |
| | <i>p</i> | 0.431 | 0.028 | 0.423 | 0.398 |
| DMO triángulo de Ward | <i>r</i> | 0.226 | -0.465* | 0.037 | -0.317 |
| | <i>p</i> | 0.278 | 0.019 | 0.862 | 0.122 |
| DMO troncánter del fémur | <i>r</i> | 0.309 | -0.414* | 0.342 | 0.011 |
| | <i>p</i> | 0.132 | 0.039 | 0.094 | 0.957 |
| DMO región inter-troncántica | <i>r</i> | 0.235 | -0.407* | 0.037 | -0.274 |
| | <i>p</i> | 0.258 | 0.043 | 0.862 | 0.185 |
| DMO fémur | <i>r</i> | 0.233 | -0.439* | 0.048 | -0.287 |
| | <i>p</i> | 0.263 | 0.028 | 0.819 | 0.164 |

Figura 29. Asociaciones encontradas entre factores de composición corporal y densidad mineral ósea con la evolución de la Esclerosis Múltiple.



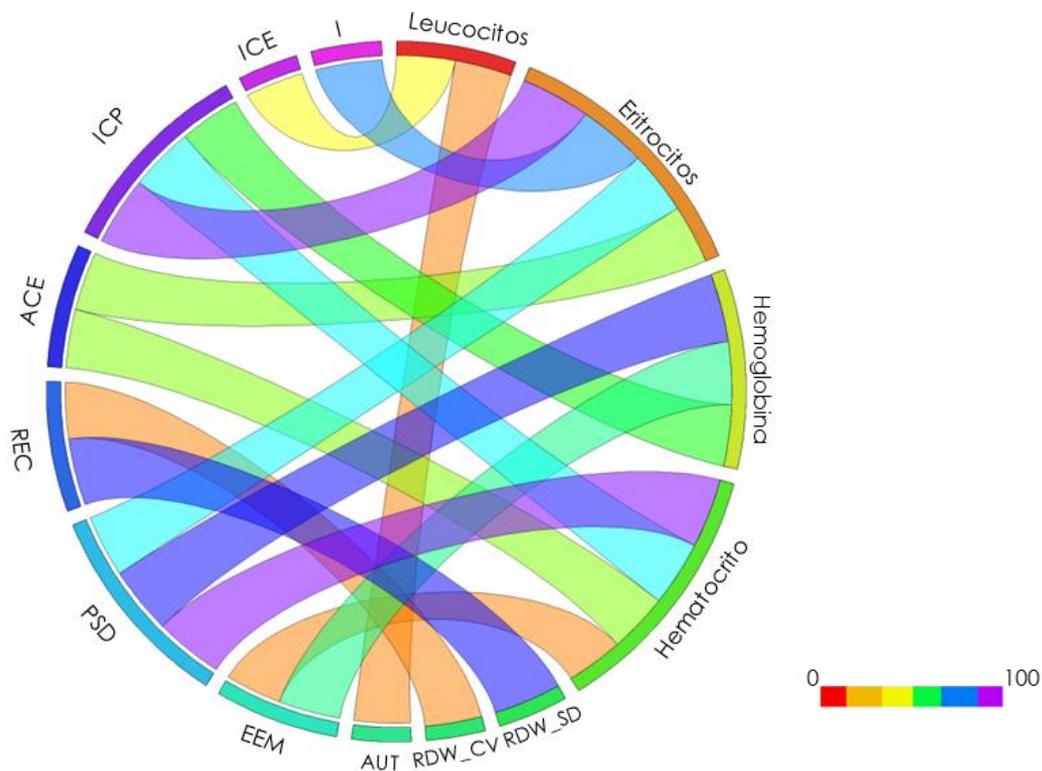
| | | Plaquetas | Monocitos | MCH | MCV | Linfocitos | RDW_CV |
|--------------------------------------|----------|-----------|-----------|---------|--------|------------|---------|
| Calidad de vida | <i>r</i> | -0.630** | -.186 | 0.225 | 0.446* | -0.022 | -0.185 |
| | <i>p</i> | 0.001 | 0.396 | 0.279 | 0.025 | 0.916 | 0.375 |
| Salud | <i>r</i> | -0.447* | 0.097 | 0.074 | 0.104 | 0.036 | 0.014 |
| | <i>p</i> | 0.025 | 0.661 | 0.724 | 0.622 | 0.865 | 0.947 |
| Salud física | <i>r</i> | -0.476* | -0.170 | 0.131 | 0.077 | 0.098 | 0.070 |
| | <i>p</i> | 0.016 | 0.439 | 0.531 | 0.714 | 0.641 | 0.740 |
| Salud psicológica | <i>r</i> | -0.472* | -0.174 | 0.202 | 0.290 | -0.89 | -0.128 |
| | <i>p</i> | 0.017 | 0.428 | 0.334 | 0.159 | 0.671 | 0.541 |
| Apoyo confidencial | <i>r</i> | -0.416* | -0.249 | 0.077 | 0.167 | 0.092 | -0.077 |
| | <i>p</i> | 0.039 | 0.253 | 0.714 | 0.425 | 0.662 | 0.714 |
| Funcionalidad familiar | <i>r</i> | .030 | -.456* | -0.042 | 0.147 | -0.431* | -0.413* |
| | <i>p</i> | 0.889 | 0.029 | 0.842 | 0.483 | 0.031 | 0.040 |
| BAI | <i>r</i> | 0.212 | -0.292 | -0.414* | -0.259 | -0.057 | 0.106 |
| | <i>p</i> | 0.308 | 0.176 | 0.040 | 0.211 | 0.788 | 0.615 |
| Movilidad (WHODAS) | <i>r</i> | 0.480* | -0.102 | -0.437 | .0,246 | -0.225 | 0.304 |
| | <i>p</i> | 0.015 | 0.642 | 0.029 | 0.237 | 0.279 | 0.139 |
| Cuidado personal (WHODAS) | <i>r</i> | 0.405* | 0.102 | -0.112 | -0.011 | -0.187 | -.006 |
| | <i>p</i> | 0.044 | 0.642 | 0.593 | 0.959 | 0.370 | 0.977 |
| Relaciones sociales (WHODAS) | <i>r</i> | 0.421* | 0.104 | -0.087 | -0.074 | -0.047 | 0.014 |
| | <i>p</i> | 0.036 | 0.637 | 0.678 | 0.414 | 0.823 | 0.948 |
| Participación social (WHODAS) | <i>r</i> | 0.546** | -0.123 | -0.222 | 0.206 | -0.159 | -.030 |
| | <i>p</i> | 0.005 | 0.577 | 0.287 | 0.324 | 0.448 | 0.888 |
| WHODAS | <i>r</i> | 0.517** | .0.053 | -0.212 | -0.052 | -0.055 | .088 |
| | <i>p</i> | 0.008 | 0.809 | 0.308 | 0.805 | 0.795 | 0.675 |

Figura 30. Asociaciones encontradas entre factores psico-sociales y bioquímicos.

En la figura 31 y figura 32 se observan asociaciones entre factores hemáticos y las diferentes estrategias de afrontamiento.

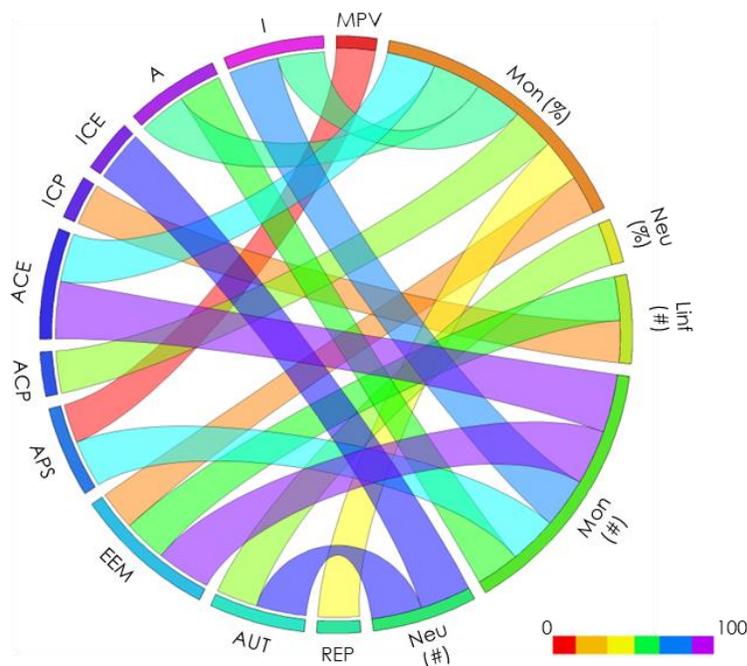
De manera estadísticamente significativa, en la **figura 31** se presentan las correlaciones negativas entre leucocitos y autocrítica ($p=0.050$), leucocitos y un afrontamiento inadecuado centrado en emociones ($p=0.043$). Además, entre eritrocitos y pensamiento desiderativo ($p=0.028$), afrontamiento adecuado centrado en emociones ($p=0.040$), inadecuado centrado en problemas ($p=0.014$) y afrontamiento inadecuado ($p=0.018$). También se observaron correlaciones negativas para hemoglobina con la expresión emocional ($p=0.028$), pensamiento desiderativo ($p=0.016$) y el afrontamiento inadecuado centrado en problemas ($p=0.033$). Para hematocrito se obtuvieron correlaciones negativas con la expresión emocional ($p=0.049$), el pensamiento desiderativo ($p=0.014$), el afrontamiento adecuado centrado en emociones ($p=0.039$) y el inadecuado centrado en problemas ($p=0.022$). Con relación a la amplitud de la distribución eritrocitaria se observó correlación negativa con la reestructuración cognitiva tanto para la desviación estándar ($p=0.017$), como para el coeficiente de variación ($p=0.049$).

En la **figura 32** se observan las asociaciones encontradas entre los factores hemáticos y las diferentes estrategias de afrontamiento. Apreciamos que el volumen plaquetario medio MPV presentó correlación negativa con el apoyo social ($p=0.041$) y positiva con la retirada social ($p=0.008$). Para el porcentaje de monocitos se observaron correlaciones negativas con la resolución de problemas ($p=0.035$), expresión emocional ($p=0.050$), afrontamiento adecuado centrado en problemas ($p=0.032$), adecuado centrado en emociones ($p=0.013$), adecuado ($p=0.015$) e inadecuado ($p=0.016$); mientras que solo se observó correlación positiva con retirada social ($p=0.031$). Con relación al número de linfocitos se observaron correlaciones negativas significativas con la expresión emocional ($p=0.022$) y el afrontamiento inadecuado centrado en problemas ($p=0.029$). Para el número de monocitos observamos correlaciones negativas con relación a la expresión emocional ($p=0.004$), el apoyo social ($p=0.015$), el afrontamiento adecuado centrado en emociones ($p=0.002$), adecuado ($p=0.029$) e inadecuado ($p=0.010$).



| | | Leucocitos | Eritrocitos | Hemoglobina | Hematocrito | RDW_SD | RDW_CV |
|---|----------|------------|-------------|-------------|-------------|---------|---------|
| Autocrítica (AUT) | <i>r</i> | -0.397* | -0.216 | -0.274 | -0.173 | 0.087 | -0.258 |
| | <i>p</i> | 0.050 | 0.300 | 0.186 | 0.409 | 0.679 | 0.213 |
| Expresión emocional (EEM) | <i>r</i> | -0.150 | -0.373 | -0.439* | -0.397* | -0.112 | -0.113 |
| | <i>p</i> | 0.474 | 0.066 | 0.028 | 0.049 | 0.595 | 0.590 |
| Pensamiento desiderativo (PSD) | <i>r</i> | 0.006 | -0.440* | -0.475* | -0.483* | -0.130 | -0.282 |
| | <i>p</i> | 0.978 | 0.028 | 0.016 | 0.014 | 0.534 | 0.171 |
| Apoyo social (APS) | <i>r</i> | -0.177 | -0.262 | -0.156 | -0.216 | -0.093 | -0.125 |
| | <i>p</i> | 0.398 | 0.206 | 0.455 | 0.300 | 0.660 | 0.552 |
| Reestructuración cognitiva (REC) | <i>r</i> | 0.139 | -0.089 | -0.025 | -0.135 | -0.473* | -0.398* |
| | <i>p</i> | 0.508 | 0.672 | 0.904 | 0.519 | 0.017 | 0.049 |
| Adecuada centrada en emociones (ACE) | <i>r</i> | -0.042 | -0.414* | -0.386 | -0.415* | -0.180 | -0.216 |
| | <i>p</i> | 0.841 | 0.040 | 0.056 | 0.039 | 0.390 | 0.301 |
| Inadecuada centrada en problemas (ICP) | <i>r</i> | 0.154 | -0.483* | -0.427* | -0.456* | -0.220 | -0.271 |
| | <i>p</i> | 0.461 | 0.014 | 0.033 | 0.022 | 0.291 | 0.189 |
| Inadecuada centrada en emociones (ICE) | <i>r</i> | -0.409* | -0.280 | -0.147 | -0.154 | 0.017 | -0.274 |
| | <i>p</i> | 0.043 | 0.176 | 0.482 | 0.463 | 0.934 | 0.185 |
| Inadecuada (I) | <i>r</i> | -0.181 | -0.471* | -0.349 | -0.371 | -0.118 | -0.342 |
| | <i>p</i> | 0.386 | 0.018 | 0.087 | 0.068 | 0.575 | 0.094 |

Figura 31. Asociaciones encontradas entre factores de biometría hemática y estrategias de afrontamiento.



| | | MPV | Monocitos (%) | Neutrófilos (%) | Linfocitos (#) | Monocitos (#) | Neutrófilos (#) |
|---|----------|---------|---------------|-----------------|----------------|---------------|-----------------|
| Resolución de problemas (REP) | <i>r</i> | -0.127 | -0.442* | 0.010 | -0.071 | -0.393 | 0.005 |
| | <i>p</i> | 0.545 | 0.035 | 0.964 | 0.736 | 0.063 | 0.980 |
| Autocrítica (AUT) | <i>r</i> | 0.167 | 0.046 | -0.443* | -0.047 | -0.195 | -0.529** |
| | <i>p</i> | 0.425 | 0.835 | 0.034 | 0.825 | 0.373 | 0.009 |
| Expresión emocional (EEM) | <i>r</i> | -0.071 | -0.414* | 0.093 | -0.457* | -0.575** | -0.126 |
| | <i>p</i> | 0.735 | 0.050 | 0.674 | 0.022 | 0.004 | 0.566 |
| Apoyo social (APS) | <i>r</i> | -0.412* | -0.401 | 0.150 | -0.135 | -0.502* | -0.008 |
| | <i>p</i> | 0.041 | 0.058 | 0.494 | 0.521 | 0.015 | 0.971 |
| Retirada social (RES) | <i>r</i> | 0.516** | 0.449* | -0.108 | -0.065 | 0.208 | -0.282 |
| | <i>p</i> | 0.008 | 0.031 | 0.623 | 0.756 | 0.341 | 0.192 |
| Adecuada centrada en problemas (ACP) | <i>r</i> | -0.221 | -0.448* | 0.156 | -0.391 | -0.258 | 0.183 |
| | <i>p</i> | 0.287 | 0.032 | 0.478 | 0.053 | 0.235 | 0.403 |
| Adecuada centrada en emociones (ACE) | <i>r</i> | -0.326 | -0.511* | 0.146 | -0.299 | -0.607** | -0.014 |
| | <i>p</i> | 0.112 | 0.013 | 0.506 | 0.147 | 0.002 | 0.950 |
| Inadecuada centrada en problemas (ICP) | <i>r</i> | -0.074 | -0.222 | -0.150 | -0.437* | -0.186 | 0.035 |
| | <i>p</i> | 0.727 | 0.308 | 0.495 | 0.029 | 0.396 | 0.874 |
| Inadecuada centrada en emociones (ICE) | <i>r</i> | 0.308 | 0.203 | -0.357 | -0.134 | -0.160 | -0.535** |
| | <i>p</i> | 0.134 | 0.353 | 0.095 | 0.522 | 0.467 | 0.009 |
| Adecuada (A) | <i>r</i> | -0.308 | -0.500* | 0.166 | -0.378 | -0.455* | 0.087 |
| | <i>p</i> | 0.135 | 0.015 | 0.448 | 0.062 | 0.029 | 0.693 |
| Inadecuada (I) | <i>r</i> | -0.238 | -0.497* | 0.124 | -0.167 | -0.525* | 0.035 |
| | <i>p</i> | 0.252 | 0.016 | 0.573 | 0.424 | 0.010 | 0.875 |

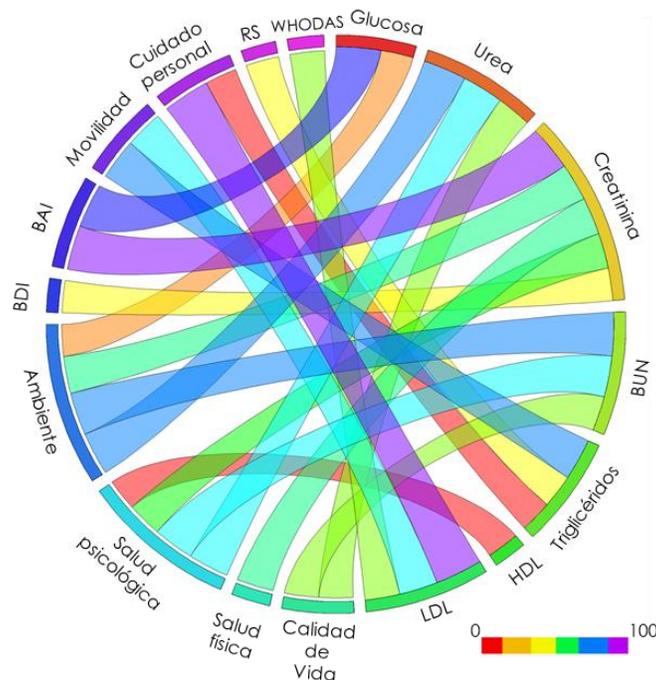
Figura 32. Asociaciones encontradas entre factores de biometría hemática y estrategias de afrontamiento.

Se observaron correlaciones negativas entre el número de neutrófilos y la autocrítica ($p=0.009$) y el afrontamiento inadecuado centrado en emociones ($p=0.009$). Correlaciones positivas se observaron entre la retirada social y el volumen plaquetario medio MPV ($p=0.008$) y el porcentaje de monocitos ($p=0.031$).

Con relación al análisis de los distintos parámetros bioquímicos y su asociación con las estrategias de afrontamiento únicamente se observaron correlaciones negativas estadísticamente significativas entre la lipoproteína de baja densidad LDL y el afrontamiento adecuado centrado en las emociones ($p=0.050$) y la lipoproteína de muy baja densidad VLDL y el afrontamiento inadecuado centrado en emociones ($p=0.033$).

Posteriormente, en la **figura 33** se presentan las asociaciones entre factores bioquímicos y psico-sociales. Observamos que los niveles de glucosa correlacionaron positivamente con el ambiente ($p=0.044$) y negativamente con el inventario de depresión de Beck BAI ($p=0.003$). Los niveles de urea presentaron correlaciones positivas con la calidad de vida ($p=0.031$), la salud psicológica ($p=0.008$) y el ambiente ($p=0.005$). Con relación a los niveles de creatinina se observaron correlaciones positivas con la salud física ($p=0.018$), la salud psicológica ($p=0.027$) y el ambiente ($p=0.005$); mientras que se obtuvieron correlaciones negativas con los inventarios de depresión y ansiedad de Beck (BDI $p=0.042$, BAI $p=0.003$). Para el nitrógeno ureico en sangre BUN se encontraron correlaciones positivas con la calidad de vida ($p=0.031$), la salud psicológica ($p=0.008$) y el ambiente ($p=0.005$).

Con relación al nivel de triglicéridos se observaron asociaciones positivas con los dominios de movilidad ($p=0.007$), cuidado personal ($p=0.045$) y relaciones sociales ($p=0.036$) del WHODAS; además se observó una correlación negativa con el dominio de relaciones sociales del WHOQOL ($p=0.022$). Se observó una correlación positiva entre los niveles de HDL y el dominio de salud psicológica del WHOQOL ($p=0.045$); mientras que para los niveles de LDL se observaron correlaciones positivas con los dominios de movilidad ($p=0.015$), y cuidado personal ($p=0.002$) del WHODAS, además del puntaje total del WHODAS ($p=0.029$).



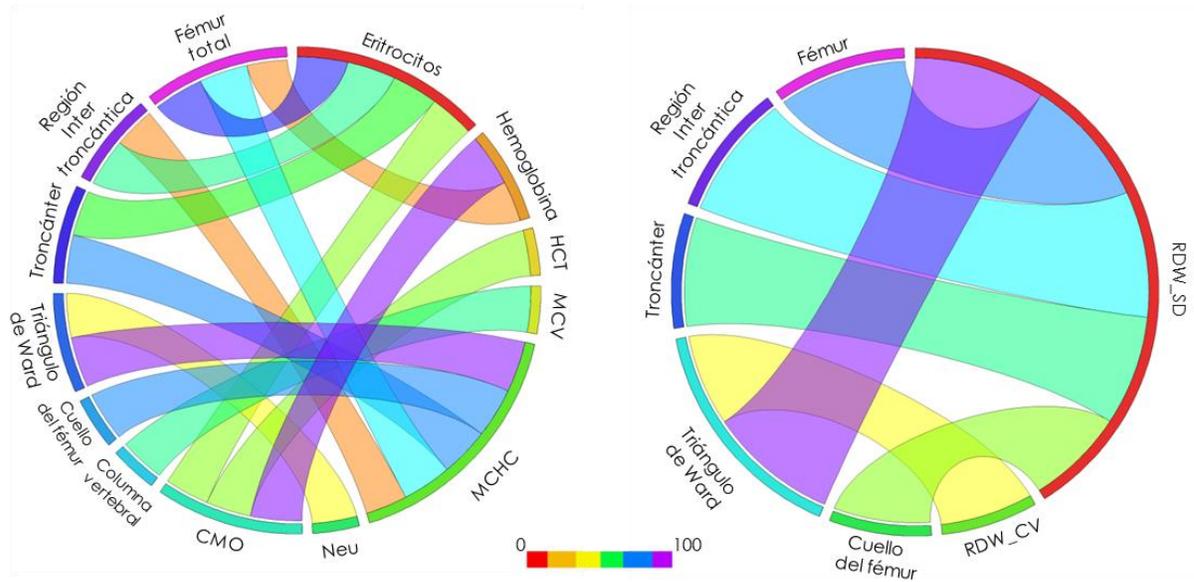
| | | Glucosa | Urea | Creatinina | Nitrógeno ureico en sangre | Triglicéridos | HDL | LDL |
|-------------------------------------|----------|----------|---------|------------|----------------------------|---------------|--------|---------|
| Calidad de vida | <i>r</i> | 0.328 | 0.433* | 0.384 | 0.433* | -0.349 | 0.312 | -0.057 |
| | <i>p</i> | 0.110 | 0.031 | 0.058 | 0.031 | 0.087 | 0.128 | 0.786 |
| Salud física | <i>r</i> | 0.305 | 0.321 | 0.470* | 0.321 | 0.040 | 0.060 | -0.036 |
| | <i>p</i> | 0.138 | 0.117 | 0.018 | 0.117 | 0.850 | 0.777 | 0.863 |
| Salud psicológica | <i>r</i> | 0.167 | 0.517** | 0.442* | 0.517** | -0.092 | 0.404* | -0.205 |
| | <i>p</i> | 0.424 | 0.008 | 0.027 | 0.008 | 0.661 | 0.045 | 0.326 |
| Relaciones sociales | <i>r</i> | 0.178 | 0.260 | 0.216 | 0.260 | -0.456* | 0.238 | -0.322 |
| | <i>p</i> | 0.396 | 0.290 | 0.300 | 0.209 | 0.022 | 0.251 | 0.116 |
| Ambiente | <i>r</i> | 0.407* | 0.545** | 0.473* | 0.545** | -0.171 | 0.258 | 0.009 |
| | <i>p</i> | 0.044 | 0.005 | 0.017 | 0.005 | 0.414 | 0.214 | 0.965 |
| BDI | <i>r</i> | -0.368 | -0.292 | -0.409* | -0.292 | 0.165 | -0.073 | 0.142 |
| | <i>p</i> | 0.071 | 0.157 | 0.042 | 0.157 | 0.430 | 0.729 | 0.500 |
| BAI | <i>r</i> | -0.562** | -0.351 | -0.564** | -0.351 | -0.090 | -0.056 | 0.129 |
| | <i>p</i> | 0.003 | 0.085 | 0.003 | 0.085 | 0.667 | 0.792 | 0.540 |
| Movilidad (WHODAS) | <i>r</i> | -0.176 | -0.009 | -0.025 | -0.009 | 0.523** | 0.016 | 0.482* |
| | <i>p</i> | 0.400 | 0.965 | 0.906 | 0.965 | 0.007 | 0.938 | 0.015 |
| Cuidado personal (WHODAS) | <i>r</i> | -0.205 | -0.226 | 0.034 | -0.226 | 0.404* | 0.029 | 0.593** |
| | <i>p</i> | 0.326 | 0.278 | 0.874 | 0.278 | 0.045 | 0.891 | 0.002 |
| Relaciones sociales (WHODAS) | <i>r</i> | -0.146 | 0.050 | 0.121 | 0.050 | 0.421* | -0.171 | 0.393 |
| | <i>p</i> | 0.486 | 0.813 | 0.566 | 0.813 | 0.036 | 0.415 | 0.052 |
| WHODAS | <i>r</i> | -0.156 | -0.057 | -0.008 | -0.057 | 0.104 | 0.103 | 0.438* |
| | <i>p</i> | 0.456 | 0.786 | 0.970 | 0.785 | 0.622 | 0.625 | 0.029 |

Figura 33. Asociaciones encontradas entre factores bioquímicos y psico-sociales.

En la **figura 34** se presentan las asociaciones establecidas entre factores hemáticos y variables de composición y densidad mineral ósea. Se observa que la composición mineral ósea CMO presentó correlaciones positivas con eritrocitos ($p=0.023$), hemoglobina ($p=0.007$) y hematocrito ($p=0.021$). La densidad mineral ósea de la columna vertebral presentó correlación positiva únicamente con el volumen corpuscular medio MCV ($p=0.017$).

Para las regiones del fémur se observó que la densidad mineral ósea del cuello del fémur presentó correlación positiva con la concentración media de hemoglobina corpuscular MCHC ($p=0.010$) y negativa con la desviación estándar de la amplitud de la distribución eritrocitaria RDW_SD ($p=0.036$). Con relación a densidad mineral ósea del triángulo de Ward observamos correlaciones positivas con el MCHC ($p=0.007$) y el porcentaje de neutrófilos ($p=0.027$); y negativas para la RDW_SD ($p=0.003$) y el RDW_CV ($p=0.043$). Para la densidad mineral ósea del troncánter del fémur se observaron correlaciones positivas con los eritrocitos ($p=0.017$) y con el MCHC ($p=0.010$); además de una correlación negativa con la RDW_SD ($p=0.015$). La región inter-troncántica presentó correlaciones positivas con los eritrocitos ($p=0.011$) y el MCHC ($p=0.032$); aunado a una correlación negativa con la RDW_SD ($p=0.004$). Finalmente, la densidad global del fémur mostró correlaciones positivas con eritrocitos ($p=0.008$), hemoglobina ($p=0.037$) y MCHC ($p=0.010$); además de una correlación negativa con la RDW_SD ($p=0.003$).

En la **figura 35** se presentan las correlaciones entre las variables bioquímicas evaluadas y variables de composición y densidad mineral ósea. Se observa que composición mineral ósea CMO presentó correlaciones positivas con los niveles de creatinina ($p=0.029$) y ácido úrico ($p=0.007$). Con relación a la densidad mineral ósea de la región de la columna vertebral se observaron correlaciones positivas con los niveles de glucosa ($p=0.041$), triglicéridos ($p=0.025$) y VLDL ($p=0.030$); además de una correlación negativa con los niveles de HDL ($p=0.003$).

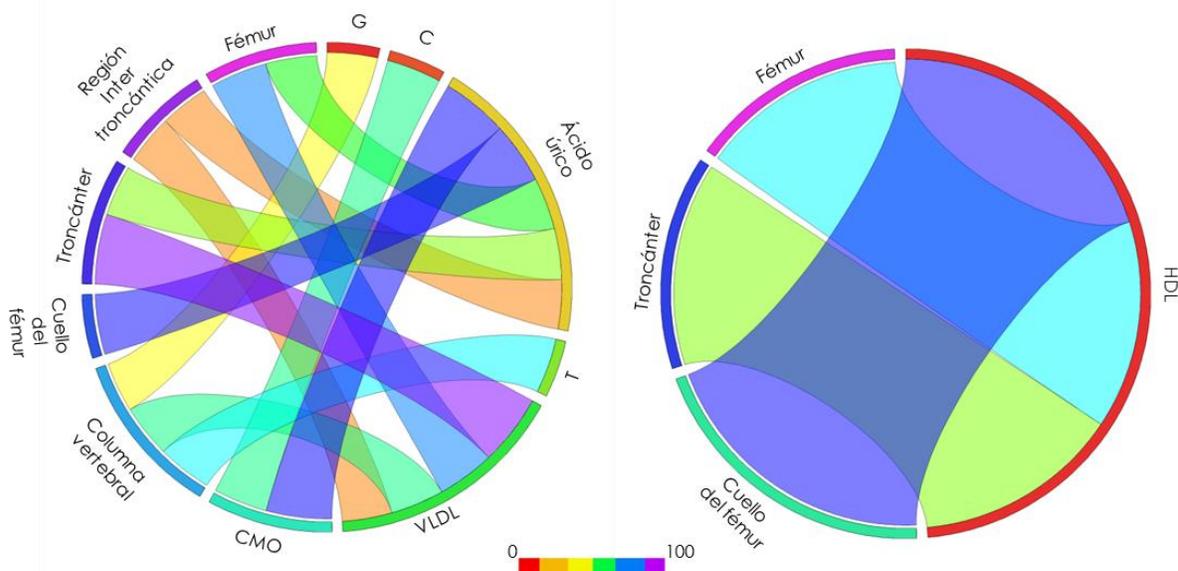


| | | Composición mineral ósea (CMO) | Columna vertebral | Cuello del fémur | Triángulo de Ward | Troncáncer del fémur | Región inter-troncántica | Fémur total |
|--|----------|--------------------------------|-------------------|------------------|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------|
| Eritrocitos | <i>r</i> | 0.463* | 0.285 | 0.344 | 0.134 | 0.471* | 0.498* | 0.520** |
| | <i>p</i> | 0.023 | 0.167 | 0.100 | 0.523 | 0.017 | 0.011 | 0.008 |
| Hemoglobina | <i>r</i> | 0.533** | 0.123 | 0.391 | 0.176 | 0.401 | 0.355 | 0.420* |
| | <i>p</i> | 0.007 | 0.557 | 0.059 | 0.400 | 0.047 | 0.082 | 0.037 |
| Hematocrito (HCT) | <i>r</i> | 0.470* | 0.071 | 0.198 | -0.058 | 0.206 | 0.234 | 0.278 |
| | <i>p</i> | 0.021 | 0.735 | 0.354 | 0.784 | 0.323 | 0.260 | 0.178 |
| Volumen corpuscular medio (MCV) | <i>r</i> | -0.013 | 0.473* | -0.095 | -0.114 | -0.342 | -0.330 | -0.257 |
| | <i>p</i> | 0.953 | 0.017 | 0.658 | 0.589 | 0.094 | 0.107 | 0.216 |
| MCHC | <i>r</i> | 0.374 | 0.156 | 0.513* | 0.526** | 0.505* | 0.430* | 0.504* |
| | <i>p</i> | 0.072 | 0.457 | 0.010 | 0.007 | 0.010 | 0.032 | 0.010 |
| Neutrófilos % (Neu) | <i>r</i> | -0.166 | 0.187 | 0.342 | 0.462* | 0.400 | 0.184 | 0.234 |
| | <i>p</i> | 0.460 | 0.392 | 0.119 | 0.027 | 0.059 | 0.400 | 0.282 |
| RDW SD | <i>r</i> | -0.227 | -0.337 | -0.430* | -0.576** | -0.482* | -0.554** | -0.567** |
| | <i>p</i> | 0.286 | 0.099 | 0.036 | 0.003 | 0.015 | 0.004 | 0.003 |
| RDW CV | <i>r</i> | -0.201 | 0.127 | -0.314 | -0.407* | -0.135 | -0.230 | -0.305 |
| | <i>p</i> | 0.345 | 0.546 | 0.135 | 0.043 | 0.521 | 0.268 | 0.139 |

Figura 34. Asociaciones encontradas entre factores hemáticos y del DXA

Con relación a la región del fémur se observa que la zona del cuello presentó correlación positiva con los niveles de ácido úrico ($p=0.013$). La región del troncáncer presentó correlación positivas con los niveles de ácido úrico ($p=0.038$) y VLDL ($p=0.003$); además de correlación negativa con el nivel de HDL ($p=0.048$). La región inter-troncántica presentó correlaciones positivas con los niveles de ácido úrico ($p=0.048$) y de VLDL ($p=0.045$). De manera general la densidad mineral ósea del fémur total presentó correlaciones positivas con los niveles de ácido úrico

($p=0.035$) y de VLDL ($p=0.019$); mientras que presentó correlación negativa con el nivel de HDL ($p=0.045$).



| | | Composición mineral ósea (CMO) | Columna vertebral | Cuello del fémur | Troncánter del fémur | Región inter-troncántica | Fémur total |
|--------------------------|----------|--------------------------------|-------------------|------------------|----------------------|--------------------------|-------------|
| Glucosa (G) | <i>r</i> | 0.261 | 0.411* | -0.057 | -0.177 | 0.119 | 0.025 |
| | <i>p</i> | 0.219 | 0.041 | 0.792 | 0.399 | 0.571 | 0.905 |
| Creatinina (C) | <i>r</i> | 0.446* | 0.103 | 0.205 | 0.154 | 0.302 | 0.301 |
| | <i>p</i> | 0.029 | 0.623 | 0.338 | 0.462 | 0.143 | 0.144 |
| Ácido úrico | <i>r</i> | 0.539** | 0.042 | 0.498* | 0.417* | 0.399* | 0.422* |
| | <i>p</i> | 0.007 | 0.843 | 0.013 | 0.038 | 0.048 | 0.035 |
| Triglicéridos (T) | <i>r</i> | 0.067 | 0.448* | 0.260 | 0.387 | 0.285 | 0.312 |
| | <i>p</i> | 0.757 | 0.025 | 0.220 | 0.056 | 0.167 | 0.129 |
| HDL | <i>r</i> | -0.282 | -0.565** | -0.230 | -0.399* | -0.390 | -0.404* |
| | <i>p</i> | 0.182 | 0.003 | 0.281 | 0.048 | 0.054 | 0.045 |
| VLDL | <i>r</i> | 0.096 | 0.435* | 0.358 | 0.577** | 0.405* | 0.467* |
| | <i>p</i> | 0.655 | 0.030 | 0.086 | 0.003 | 0.045 | 0.019 |

Figura 35. Asociaciones encontradas entre factores bioquímicos y densidad mineral ósea.

HDL: lipoproteína de alta densidad; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad.

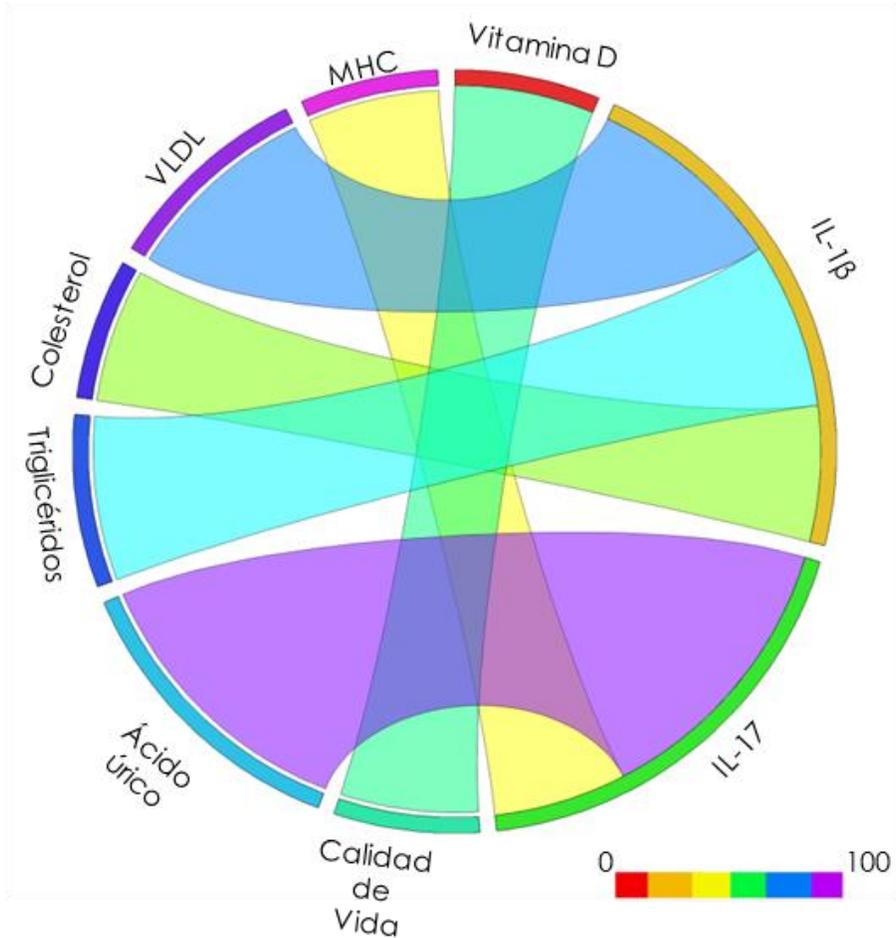
En la **figura 36** se presentan las correlaciones entre los biomarcadores evaluados y distintos factores bioquímicos y hemáticos. Para vitamina D se obtuvo correlación positiva únicamente con el nivel de creatinina ($p=0.031$). Para interleucina 1β se observaron correlaciones positivas con los niveles de triglicéridos ($p=0.008$), colesterol ($p=0.036$) y VLDL ($p=0.001$); mientras que presentó una

correlación negativa con el nivel de HDL ($p=0.038$). Con relación al nivel de interleucina 17 se observaron correlaciones positivas con los niveles de ácidos úricos ($p=0.000$) y MHC ($p=0.040$).

En la **figura 37** se observan las correlaciones obtenidas entre los diferentes dominios del WHOQOL-BREF y las diferentes evaluaciones psico-sociales que se aplicaron. Observamos que el apoyo social confidencial presentó correlación significativa con los dominios de calidad de vida ($p=0.000$), salud general ($p=0.000$), salud física ($p=0.000$), salud psicológica ($p=0.006$), relaciones sociales ($p=0.000$) y ambiente ($p=0.001$). Con relación al apoyo social afectivo se presentó la misma dinámica con correlaciones positivas con calidad de vida ($p=0.022$), salud general ($p=0.004$), salud física ($p=0.003$), salud psicológica ($p=0.005$), relaciones sociales ($p=0.011$) y ambiente ($p=0.007$). En la totalidad del apoyo social percibido apreciamos correlaciones positivas con calidad de vida ($p=0.000$), salud general ($p=0.000$), salud física ($p=0.000$), salud psicológica ($p=0.005$), relaciones sociales ($p=0.001$) y ambiente ($p=0.001$).

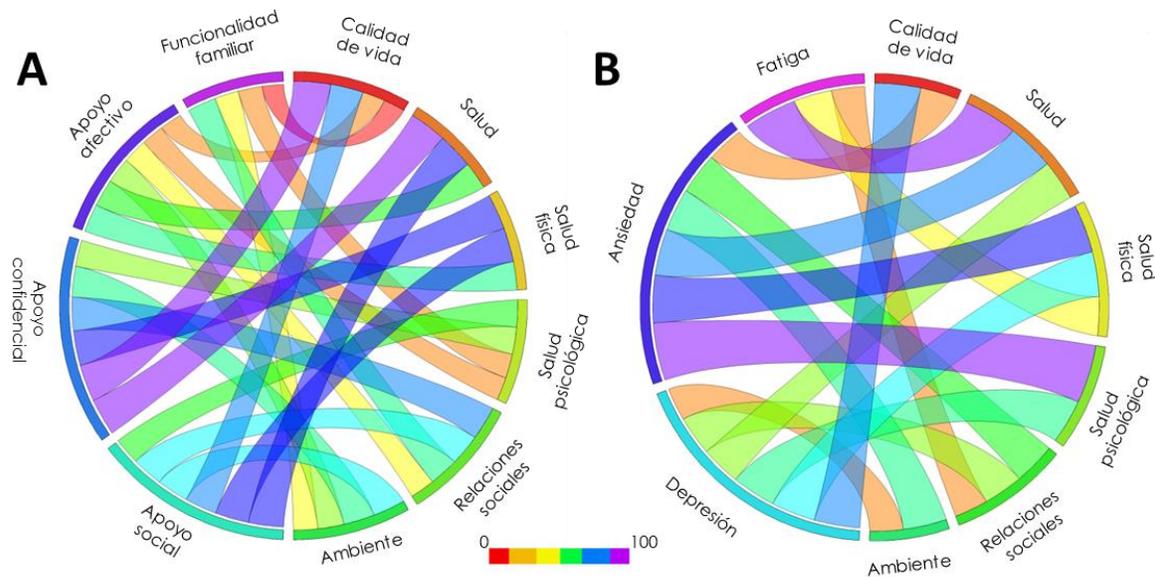
Con relación a la funcionalidad familiar se obtuvieron correlaciones positivas con la calidad de vida ($p=0.029$), salud psicológica ($p=0.013$), relaciones sociales ($p=0.002$) y ambiente ($p=0.013$).

La severidad de la fatiga presentó correlaciones negativas estadísticamente significativas con los dominios de salud general ($p=0.000$), salud física ($p=0.016$) y relaciones sociales ($p=0.041$). Se encontraron correlaciones negativas significativas entre el inventario de depresión de Beck (BDI) y calidad de vida ($p=0.003$), salud general ($p=0.012$), salud física ($p=0.004$), salud psicológica ($p=0.005$), relaciones sociales ($p=0.013$) y ambiente ($p=0.041$). Resultados similares se obtuvieron para el inventario de ansiedad de Beck BAI con correlaciones negativas con calidad de vida ($p=0.020$), salud general ($p=0.002$), salud física ($p=0.002$), salud psicológica ($p=0.000$), relaciones sociales ($p=0.008$) y ambiente ($p=0.006$).



| | | Vitamina D | Interleucina 1 β | Interleucina 17 |
|----------------------|----------|------------|------------------------|-----------------|
| Creatinina | <i>r</i> | 0.433* | 0.365 | -0.096 |
| | <i>p</i> | 0.031 | 0.073 | 0.650 |
| Ácido úrico | <i>r</i> | 0.292 | 0.200 | 0.892** |
| | <i>p</i> | 0.156 | 0.337 | 0.000 |
| Triglicéridos | <i>r</i> | -0.193 | 0.515** | 0.178 |
| | <i>p</i> | 0.355 | 0.008 | 0.395 |
| Colesterol | <i>r</i> | -0.168 | 0.420* | 0.150 |
| | <i>p</i> | 0.421 | 0.036 | 0.474 |
| HDL | <i>r</i> | -0.206 | -0.417* | -0.050 |
| | <i>p</i> | 0.322 | 0.038 | 0.813 |
| VLDL | <i>r</i> | 0.004 | 0.617** | 0.348 |
| | <i>p</i> | 0.985 | 0.001 | 0.088 |
| MHC | <i>r</i> | -0.056 | -0.319 | 0.412* |
| | <i>p</i> | 0.789 | 0.121 | 0.040 |

Figura 36. Asociaciones encontradas entre biomarcadores y factores bioquímicos y hemáticos. IL-1: interleucina 1; IL-17: interleucina 17; HDL: lipoproteína de alta densidad; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; MCH: hemoglobina corpuscular media.



| | | Apoyo confidencial | Apoyo afectivo | Apoyo social | Funcionalidad familiar | Fatiga | BDI | BAI |
|----------------------------|----------|--------------------|----------------|--------------|------------------------|----------|----------|----------|
| Calidad de vida | <i>r</i> | 0.750** | 0.455* | 0.655** | 0.436* | -0.391 | -0.567** | -0.463* |
| | <i>p</i> | 0.000 | 0.022 | 0.000 | 0.029 | 0.053 | 0.003 | 0.020 |
| Salud general | <i>r</i> | 0.754** | 0.555** | 0.717** | 0.315 | -0.654** | -0.496* | -0.578** |
| | <i>p</i> | 0.000 | 0.004 | 0.000 | 0.125 | 0.000 | 0.012 | 0.002 |
| Salud física | <i>r</i> | 0.712** | 0.575** | 0.684** | 0.389 | -0.476* | -0.550** | -0.592** |
| | <i>p</i> | 0.000 | 0.003 | 0.000 | 0.054 | 0.016 | 0.004 | 0.002 |
| Salud Psicológica | <i>r</i> | 0.537** | 0.463* | 0.547** | 0.488* | -0.235 | -0.544** | -0.718** |
| | <i>p</i> | 0.006 | 0.020 | 0.005 | 0.013 | 0.258 | 0.005 | 0.000 |
| Relaciones sociales | <i>r</i> | 0.681** | 0.501* | 0.631** | 0.585** | -0.411* | -0.489* | -0.516** |
| | <i>p</i> | 0.000 | 0.011 | 0.001 | 0.002 | 0.041 | 0.013 | 0.008 |
| Ambiente | <i>r</i> | 0.624** | 0.527** | 0.644** | 0.490* | -0.203 | -0.411* | -0.533** |
| | <i>p</i> | 0.001 | 0.007 | 0.001 | 0.013 | 0.330 | 0.041 | 0.006 |

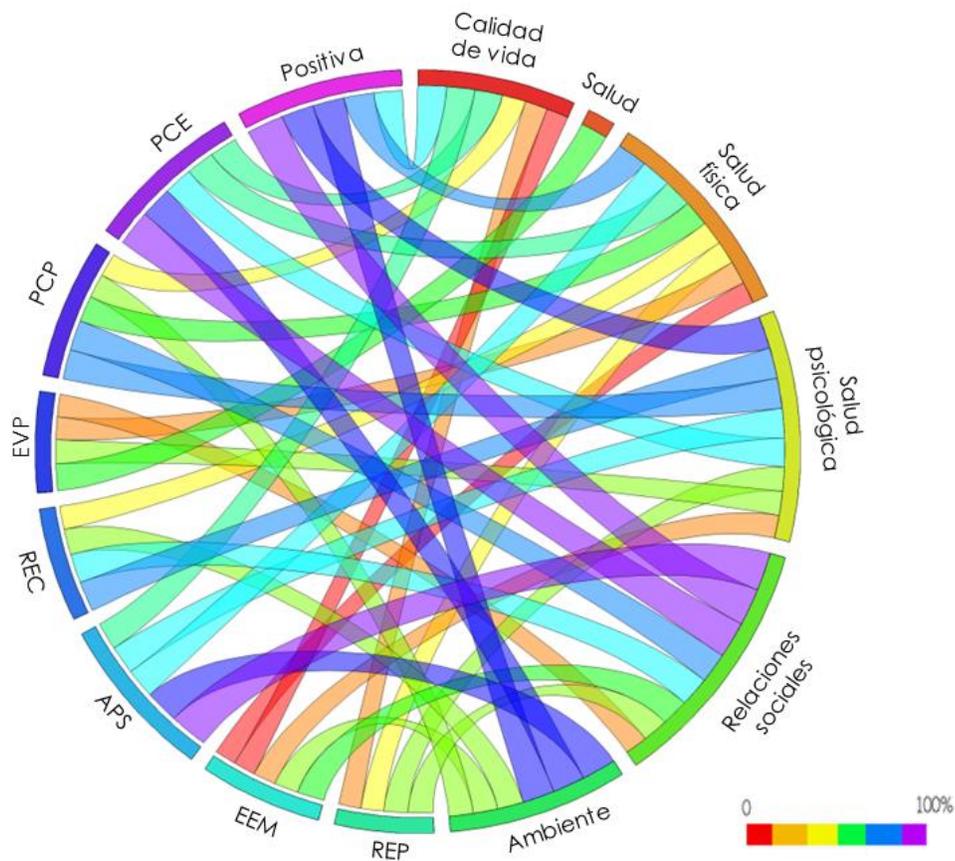
Figura 37. Asociaciones encontradas entre calidad de vida (WHOQOL-BREF) y variables psicosociales.

BDI: inventario de depresión de Beck; BAI: inventario de ansiedad de Beck.

En la **figura 38** se presentan las asociaciones encontradas entre las diferentes estrategias de afrontamiento y los dominios del WHOQOL-BREF. Observamos que calidad de vida presentó correlaciones positivas significativas con resolución de problema ($p=0.039$), expresión emocional ($p=0.040$), apoyo social ($p=0.007$), afrontamiento adecuado centrado en problema ($p=0.028$), adecuado centrado en emociones ($p=0.008$) y adecuado ($p=0.006$). El dominio de salud

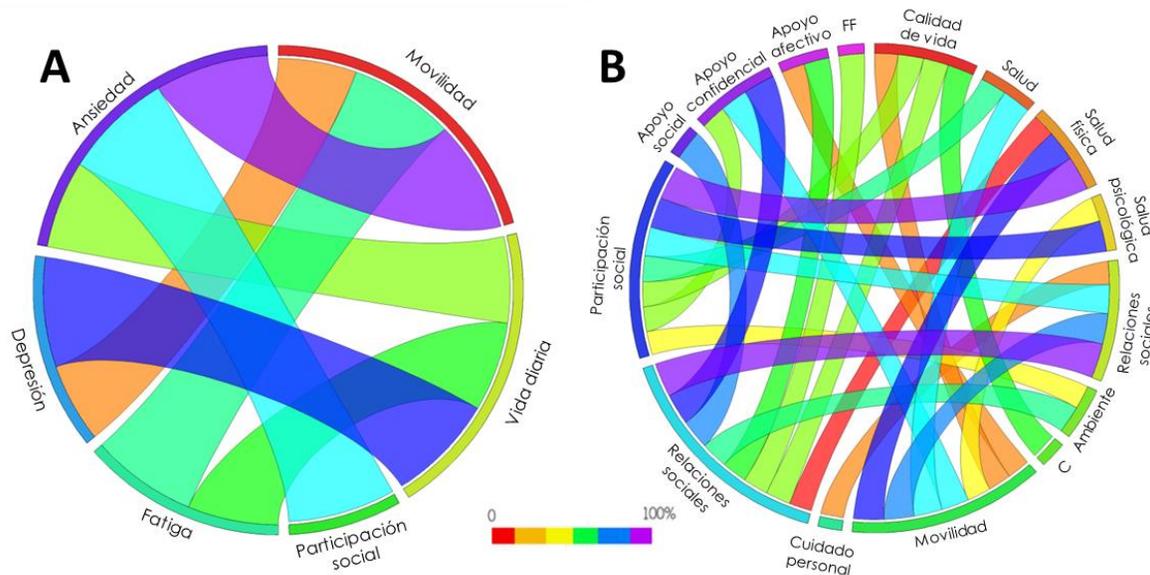
correlacionó positivamente con la evitación de problema ($p=0.009$). Para salud física se observaron correlaciones positivas con resolución de problema ($p=0.031$), expresión emocional ($p=0.047$), apoyo social ($p=0.004$), reestructuración cognitiva ($p=0.027$), evitación de problema ($p=0.032$), afrontamiento adecuado centrado en problema ($p=0.013$), adecuado centrado en emociones ($p=0.007$) y adecuado ($p=0.003$). El dominio de salud psicológica presentó las mismas correlaciones: resolución de problema ($p=0.023$), expresión emocional ($p=0.033$), apoyo social ($p=0.005$), reestructuración cognitiva ($p=0.003$), evitación de problema ($p=0.025$), afrontamiento adecuado centrado en problema ($p=0.003$), adecuado centrado en emociones ($p=0.006$) y adecuado ($p=0.001$). El dominio de relaciones sociales presentó correlaciones con resolución de problema ($p=0.019$), expresión emocional ($p=0.009$), apoyo social ($p=0.000$), reestructuración cognitiva ($p=0.004$), evitación de problema ($p=0.034$), afrontamiento adecuado centrado en problema ($p=0.003$), adecuado centrado en emociones ($p=0.000$) y adecuado ($p=0.000$). Finalmente, el dominio de ambiente mostró correlaciones positivas con expresión emocional ($p=0.023$), apoyo social ($p=0.001$), afrontamiento adecuado centrado en problema ($p=0.022$), adecuado centrado en emociones ($p=0.001$) y adecuado ($p=0.002$).

En la **figura 39** se presentar las correlaciones encontradas entre las distintas variables psico-sociales (incluyendo los dominios del WHOQOL-BREF) y los distintos dominios del test WHODAS. Se observaron correlaciones positivas entre el dominio de movilidad y fatiga ($p=0.006$), BDI ($p=0.048$) y BAI ($p=0.003$). El dominio de participación social presentó correlación positiva únicamente con el BAI ($p=0.004$).



| Estrategia de afrontamiento | | Calidad de vida | Salud | Salud física | Salud psicológica | Relaciones sociales | Ambiente |
|--|----------|-----------------|---------|--------------|-------------------|---------------------|----------|
| Resolución de problema (REP) | <i>r</i> | 0.416* | 0.222 | 0.432* | 0.454* | 0.465* | 0.337 |
| | <i>p</i> | 0.039 | 0.286 | 0.031 | 0.023 | 0.019 | 0.100 |
| Expresión emocional (EEM) | <i>r</i> | 0.413* | 0.276 | 0.401* | 0.427* | 0.510** | 0.454* |
| | <i>p</i> | 0.040 | 0.181 | 0.047 | 0.033 | 0.009 | 0.023 |
| Apoyo social (APS) | <i>r</i> | 0.523** | 0.302 | 0.551** | 0.543** | 0.715** | 0.636** |
| | <i>p</i> | 0.007 | 0.143 | 0.004 | 0.005 | 0.000 | 0.001 |
| Reestructuración cognitiva (REC) | <i>r</i> | 0.367 | 0.307 | 0.443* | 0.566** | 0.551** | 0.484 |
| | <i>p</i> | 0.071 | 0.135 | 0.027 | 0.003 | 0.004 | 0.014 |
| Evitación de problema (EVP) | <i>r</i> | 0.321 | 0.508** | 0.430* | 0.448* | 0.426* | 0.383 |
| | <i>p</i> | 0.117 | 0.009 | 0.032 | 0.025 | 0.034 | 0.059 |
| Adecuada, centrada en problema (PCP) | <i>r</i> | 0.438* | 0.293 | 0.488* | 0.566** | 0.565** | 0.454* |
| | <i>p</i> | 0.028 | 0.155 | 0.013 | 0.003 | 0.003 | 0.022 |
| Adecuada, centrada en emociones (PCE) | <i>r</i> | 0.517** | 0.319 | 0.526** | 0.536** | 0.677** | 0.602** |
| | <i>p</i> | 0.008 | 0.120 | 0.007 | 0.006 | 0.000 | 0.001 |
| Adecuada | <i>r</i> | 0.533** | 0.340 | 0.564** | 0.609** | 0.693** | 0.592** |
| | <i>p</i> | 0.006 | 0.096 | 0.003 | 0.001 | 0.000 | 0.002 |

Figura 38. Asociaciones encontradas entre calidad de vida y estrategias de afrontamiento.



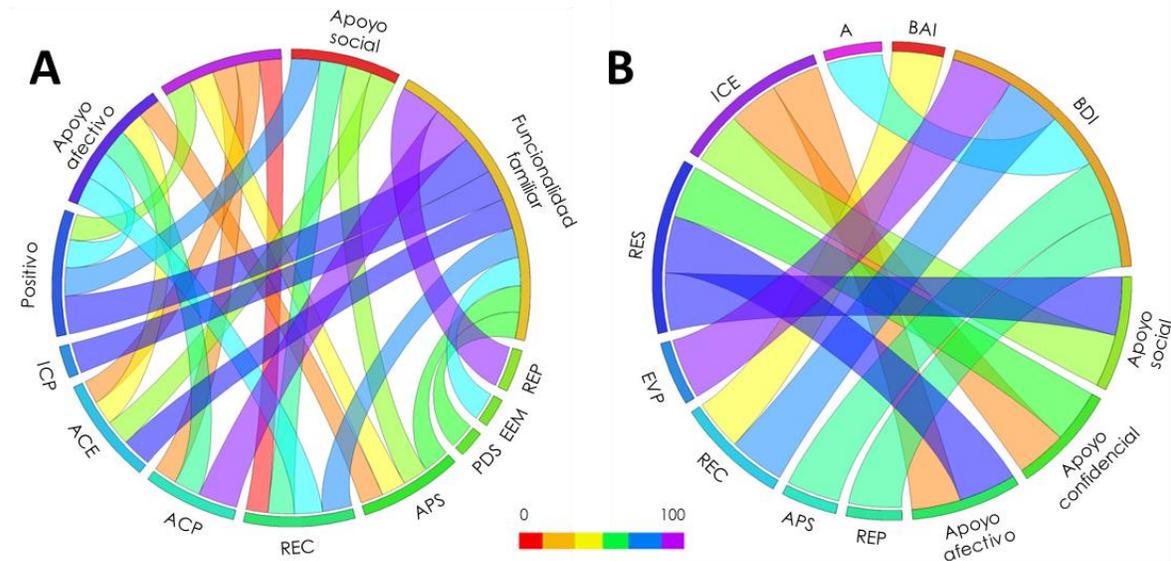
| | | Movilidad | Relaciones sociales | Vida diaria | Participación social |
|-------------------------------|----------|-----------|---------------------|-------------|----------------------|
| Apoyo confidencial | <i>r</i> | -0.481* | -0.544** | -0.142 | -0.432* |
| | <i>p</i> | 0.015 | 0.005 | 0.498 | 0.031 |
| Apoyo afectivo | <i>r</i> | -0.398* | -0.440* | -0.172 | -0.207 |
| | <i>p</i> | 0.049 | 0.028 | 0.412 | 0.321 |
| Apoyo social | <i>r</i> | -0.454* | -0.515** | -0.170 | -0.302 |
| | <i>p</i> | 0.022 | 0.008 | 0.416 | 0.142 |
| Funcionalidad familiar | <i>r</i> | -0.118 | -0.439* | 0.051 | -0.249 |
| | <i>p</i> | 0.573 | 0.028 | 0.808 | 0.231 |
| Fatiga | <i>r</i> | 0.535** | 0.215 | 0.456* | 0.204 |
| | <i>p</i> | 0.006 | 0.301 | 0.022 | 0.328 |
| BDI | <i>r</i> | 0.399* | 0.312 | 0.552** | 0.288 |
| | <i>p</i> | 0.048 | 0.129 | 0.004 | 0.163 |
| BAI | <i>r</i> | 0.570** | 0.363 | 0.441* | 0.549** |
| | <i>p</i> | 0.003 | 0.075 | 0.027 | 0.004 |

Figura 39. Asociaciones encontradas entre WHODAS y variables psicosociales. BDI: inventario de depresión de Beck; BAI: inventario de ansiedad de Beck.

Para el dominio de movilidad se presentaron correlaciones negativas significativas con apoyo confidencial ($p=0.015$), apoyo afectivo ($p=0.049$) y apoyo social ($p=0.022$). El dominio de relaciones sociales presentó correlaciones negativas con apoyo confidencial ($p=0.005$), apoyo afectivo ($p=0.028$), apoyo social ($p=0.008$) y funcionalidad familiar ($p=0.028$). Finalmente, el dominio de participación social presentó correlación negativa con apoyo confidencial ($p=0.031$). No se realizó la búsqueda de correlaciones entre WHODAS y WHOQOL debido a que ambos son cuestionarios diseñados por la OMS que han mostrado alta correlación entre ambos.

En la **figura 40** se presentan las correlaciones entre las diferentes estrategias de afrontamiento y las diferentes variables psico-sociales evaluadas durante el proyecto. Se observa que el apoyo confidencial se correlacionó positivamente con el apoyo social ($p=0.023$), la reestructuración cognitiva ($p=0.044$), el afrontamiento adecuado centrado en problemas ($p=0.031$), adecuado centrado en emociones ($p=0.031$) y adecuado ($p=0.015$); también se presentaron correlaciones negativas con la retirada social ($p=0.026$) y con el afrontamiento inadecuado centrado en emociones ($p=0.037$). El apoyo afectivo presentó las mismas correlaciones con las estrategias de apoyo social ($p=0.035$), la reestructuración cognitiva ($p=0.007$), el afrontamiento adecuado centrado en problemas ($p=0.012$), adecuado centrado en emociones ($p=0.025$) y adecuado ($p=0.008$); también se presentaron correlaciones negativas con la retirada social ($p=0.016$) y con el afrontamiento inadecuado centrado en emociones ($p=0.044$). El puntaje de apoyo social total presentó correlación positiva con el apoyo social ($p=0.018$), la reestructuración cognitiva ($p=0.014$), el afrontamiento adecuado centrado en emociones ($p=0.019$) y adecuado ($p=0.007$); mientras que presentó asociaciones negativas con la retirada social ($p=0.014$) y el afrontamiento inadecuado centrado en emociones ($p=0.028$).

Con relación a funcionalidad familiar se observan correlaciones positivas con la resolución de problemas ($p=0.000$), la expresión emocional ($p=0.008$), el pensamiento desiderativo ($p=0.015$), el apoyo social ($p=0.014$), la reestructuración cognitiva ($p=0.005$), el afrontamiento adecuado centrado en problemas ($p=0.000$), adecuado centrado en emociones ($p=0.004$), inadecuado centrado en problemas ($p=0.003$) y afrontamiento adecuado ($p=0.000$).



| | | Apoyo confidencial | Apoyo afectivo | Apoyo social | Funcionalidad familiar | Fatiga | BDI | BAI |
|---|----------|--------------------|----------------|--------------|------------------------|--------|----------|---------|
| Resolución del problema (REP) | <i>r</i> | 0.371 | 0.372 | 0.390 | 0.751** | -0.194 | -0.447* | -0.370 |
| | <i>p</i> | 0.068 | 0.067 | 0.054 | 0.000 | 0.354 | 0.025 | 0.069 |
| Expresión emocional (EEM) | <i>r</i> | 0.328 | 0.387 | 0.375 | 0.516** | -0.295 | -0.168 | -0.037 |
| | <i>p</i> | 0.109 | 0.056 | 0.064 | 0.008 | 0.152 | 0.421 | 0.860 |
| Pensamiento desiderativo (PSD) | <i>r</i> | -0.011 | -0.053 | -0.027 | 0.481* | 0.117 | 0.255 | 0.308 |
| | <i>p</i> | 0.959 | 0.801 | 0.897 | 0.015 | 0.576 | 0.219 | 0.134 |
| Apoyo social (APS) | <i>r</i> | 0.453* | 0.423* | 0.470* | 0.484* | -0.330 | -0.449* | -0.351 |
| | <i>p</i> | 0.023 | 0.035 | 0.018 | 0.014 | 0.107 | 0.024 | 0.086 |
| Reestructuración cognitiva (REC) | <i>r</i> | 0.406* | 0.524** | 0.485* | 0.544** | -0.318 | -0.469* | -0.424* |
| | <i>p</i> | 0.044 | 0.007 | 0.014 | 0.005 | 0.122 | 0.018 | 0.035 |
| Evitación de problema (EVP) | <i>r</i> | 0.171 | 0.160 | 0.178 | 0.223 | -0.343 | -0.436* | -0.463* |
| | <i>p</i> | 0.413 | 0.444 | 0.395 | 0.283 | 0.093 | 0.029 | 0.020 |
| Retirada social (RES) | <i>r</i> | -0.444* | -0.478* | -0.486* | -0.057 | 0.066 | 0.202 | 0.237 |
| | <i>p</i> | 0.026 | 0.016 | 0.014 | 0.785 | 0.752 | 0.333 | 0.255 |
| Adecuada centrada en problemas (ACP) | <i>r</i> | 0.433* | 0.496* | 0.486 | 0.728** | -0.282 | -0.511** | -0.442* |
| | <i>p</i> | 0.031 | 0.012 | 0.014 | 0.000 | 0.172 | 0.009 | 0.027 |
| Adecuada centrada en emociones (ACE) | <i>r</i> | 0.432* | 0.447* | 0.467* | 0.551** | -0.345 | -0.343 | -0.217 |
| | <i>p</i> | 0.031 | 0.025 | 0.019 | 0.004 | 0.091 | 0.093 | 0.297 |
| Inadecuada centrada en problemas (ICP) | <i>r</i> | 0.106 | 0.062 | 0.096 | 0.568** | -0.130 | -0.073 | -0.045 |
| | <i>p</i> | 0.614 | 0.768 | 0.647 | 0.003 | 0.537 | 0.730 | 0.833 |
| Inadecuada centrada en emociones (ICE) | <i>r</i> | -0.419* | -0.406* | -0.438* | 0.067 | 0.113 | 0.275 | 0.300 |
| | <i>p</i> | 0.037 | 0.044 | 0.028 | 0.751 | 0.592 | 0.184 | 0.145 |
| Adecuada (A) | <i>r</i> | 0.479* | 0.521** | 0.527** | 0.701** | -0.350 | -0.466* | -0.355 |
| | <i>p</i> | 0.015 | 0.008 | 0.007 | 0.000 | 0.086 | 0.019 | 0.082 |

Figura 40. Asociaciones encontradas entre variables psicosociales y estrategias de afrontamiento.

BDI: inventario de depresión de Beck; BAI: inventario de ansiedad de Beck.

Además se observaron correlaciones negativas entre los puntajes del BDI con la resolución de problemas ($p=0.025$), el apoyo social ($p=0.024$), la reestructuración cognitiva ($p=0.018$), la evitación de problema ($p=0.029$), el afrontamiento adecuado centrado en problemas ($p=0.009$) y el afrontamiento adecuado ($p=0.019$). Finalmente se observaron correlaciones negativas significativas entre el puntaje del BAI con la reestructuración cognitiva ($p=0.035$), evitación del problema ($p=0.020$) y el afrontamiento adecuado centrado en problemas ($p=0.027$).

No se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre las variables de densidad mineral ósea y variables psicosociales; así como tampoco se encontraron entre los diferentes biomarcadores evaluados y las variables de composición corporal y de densidad mineral ósea (Datos no incluidos).

6. DISCUSIÓN

6.1 CARACTERIZACIÓN

Debido a la falta de información demográfica, epidemiológica, clínica y psico-social que existe en nuestro país y, especialmente, en nuestro estado, nuestro primer objetivo fue la caracterización clínica y psico-social de las personas con EM participantes del proyecto.

6.1.1 CLÍNICA

A nivel de las variables clínicas se realizaron 5 evaluaciones: variables demográficas, clínicas, hemáticas, bioquímicas y el perfil de lípidos.

En la **tabla 5** se observa que con relación a las variables sociodemográficas obtuvimos una relación de 1.3 mujeres por cada hombre, cercana a la relación de 1.9 reportada previamente (Bertado-Cortés, Villamil-Osorio, Carrera-Pineda, Martínez-Cortés, & Guerrero-Cantera, 2016). Este valor fue bajo en contraste con lo observado en poblaciones europeas, donde se han reportado relaciones hasta de 3.5 mujeres por cada hombre con EM (Harbo, Gold, & Tintoré, 2013).

Para las variables clínicas observamos que la media de edad coincidió con lo establecido en reportes previos para población mexicana (Bertado-Cortés et al., 2016). Como se observa en la **tabla 6** el 48% de nuestra población presentó RRMS, 8% presentó PPMS, 4% SPMS y el 40% no tenía un diagnóstico definido; la mayor prevalencia de la RRMS coincide con reportes previos en población mexicana, sin embargo, es menor que en los mismos donde se maneja una prevalencia de entre 70-85%, eso puede deberse a la falta de diagnóstico definido en el 40% de nuestra población de estudio (Bertado-Cortés et al., 2016; Guerrero-García, Carrera-Quintanar, et al., 2016).

El porcentaje de participantes con familiares con EM (12%) fue cercano al 11% reportado previamente. Con relación al tratamiento observamos que los más usados son el acetato de glatiramer (28%) y el interferón (44%), similar a lo previamente reportado (Bertado-Cortés et al., 2016).

En la **tabla 7** se presentan los parámetros evaluados en la biometría hemática, los cuales se encontraron dentro de los valores de referencia. La misma situación se presentó para los parámetros bioquímicos de glucosa, urea, creatinina, ácido úrico y el nitrógeno ureico en sangre (**Tabla 8**). Aun cuando se ha postulado que podría haber alteraciones en el metabolismo de la glucosa en la EM no logramos encontrar valores fuera de los estándares (Mathur, López-Rodas, Casanova, & Marti, 2014).

Finalmente, a nivel del perfil de lípidos se aprecia que varios participantes presentaban niveles por encima de los valores de referencia (**Figura 11**), especialmente en triglicéridos (60%), colesterol (44%) y LDL (40%). Las medias observadas en nuestra población de estudio (**Tabla 8**) son similares a las reportadas en población estadounidense con EM, quienes presentaron 197 ± 38.1 mg/dL de colesterol, 55.2 ± 16.6 mg/dL de HDL, 116 ± 32.8 mg/dL de LDL y 133 ± 82 mg/dL de triglicéridos (Weinstock-Guttman et al., 2011). Anteriormente se ha asociado la presencia de dislipidemias con enfermedades cardiovasculares en otras enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso y la artritis reumatoide (Weinstock-Guttman et al., 2011). En el caso específico de la EM se ha reportado que el aumento en LDL, triglicéridos y colesterol están asociados con la progresión de la enfermedad y el nivel de discapacidad, mientras que niveles elevados de HDL y bajos de triglicéridos están asociados con un decremento en la actividad de las lesiones; esto debido al papel que desempeñan los lípidos en la regulación de la respuesta inflamatoria, así como el proceso de remielinización y por lo tanto, en el desarrollo de neurodegeneración (Jorissen et al., 2017; Tettey et al., 2014; Weinstock-Guttman et al., 2011).

6.1.2 Psico-SOCIAL

La primera evaluación que se realizó a nivel psico-social fue la determinación de la calidad de vida mediante el WHOQOL-BREF. En la **figura 14** se presenta en blanco los valores obtenidos para nuestra población de estudio, mientras que en gris se presentan los valores obtenidos en población local de jóvenes universitarios sanos utilizando la versión WHOQOL-100 del cuestionarios

se observa que las medias de nuestra población son menores en todos los dominios del cuestionario, a excepción de la calidad de vida (García-Terán, V.C. et al., 2015). No hay evaluaciones en población mexicana en el mismo intervalo de edad que nuestros participantes con este instrumento; de igual manera se ha evaluado en otros países la calidad de vida de las personas con EM utilizando instrumentos más específicos como la Escala de Calidad de Vida de Esclerosis Múltiple de Leeds (LMSQoL, por sus siglas en inglés), sin embargo no existen versiones validadas para población mexicana (Nicholl, Hobart, Cramp, & Lowe-Strong, 2005) .

Las estrategias de afrontamiento representan las herramientas psicológicas que ayudan al paciente a confrontar situaciones estresantes, en este trabajo particular el diagnóstico de EM (Macías, Orozco, Amarís, & Zambrano, 2013). En la **tabla 9** se percibe que la resolución de problemas, el pensamiento desiderativo y el apoyo social fueron las estrategias de afrontamiento primario más utilizado entre nuestra población. Con relación a estrategias secundarias se observó que las más utilizadas son aquellas enfocadas al problema, contrario a reportes en otras poblaciones con EM, quienes encontraron una mayor prevalencia de estrategias centradas en las emociones (Farran et al., 2016; Goretti et al., 2009; Lara & Kirchner, 2012). Esta diferencia podría estar asociada a factores como la red de apoyo social, la participación en grupos de ayuda, los rasgos de personalidad, los tratamientos y el tiempo de diagnóstico; los cuales han sido asociados previamente con la calidad de vida y el empleo de estrategias de afrontamiento (Calandri, Graziano, Borghi, & Bonino, 2017; Costa, Sá, & Calheiros, 2017; Lorefice et al., 2017; Skår, Folkestad, Smedal, & Grytten, 2014).

La presencia de sintomatología de depresión (36 %) y ansiedad (80 %) fue más elevada que en previos reportes en población con EM, 21.9% y 54% respectivamente (Marrie et al., 2015). Aun cuando son considerados de los síntomas más limitantes y su prevalencia es alta entre las personas con EM, se considera que su detección, diagnóstico y tratamiento es deficiente (Gold & Irwin, 2009; Olascoaga, 2010). La literatura reporta que la presencia de estos síntomas puede estar relacionada con modificaciones en mecanismos inflamatorios (aumento

de marcadores pro-inflamatorios) y alteraciones fisiológicas (localización de las lesiones) y pueden significar para el paciente un mayor riesgo de presentar brotes, exacerbación de la severidad de los síntomas, deterioro cognitivo, además de un pobre apego al tratamiento (Garfield & Lincoln, 2012; Gay et al., 2017; Olascoaga, 2010).

En la **figura 18** se aprecia que la media de nuestra población se encuentra sobre el punto de cohorte para apoyo social. Esto es indicativo de que nuestra población percibe el apoyo social necesario tanto a nivel confidencial, tener alguien con quien hablar inquietudes y problemas, como a nivel afectivo, tener con quien expresar emociones. Además, nuestra población reportó, mayoritariamente (87.5%), pertenecer a una familia con una dinámica funcional. Estos dos resultados son indicativos de la existencia de una red de apoyo adecuada para nuestra población, lo que se ha asociado con un impacto positivo en la calidad de vida, el uso de estrategias de afrontamiento adaptativas, así como mejoría en los niveles de estrés, ansiedad, depresión y fatiga en personas con EM (Aghaei, Karbandi, Gorji, Golkhatmi, & Alizadeh, 2016; Rommer, Sühnel, König, & Zettl, 2017).

Se determinó presencia de fatiga en 56% de nuestra población, considerada como el síntoma más debilitante e incapacitante para las personas con EM, además de ser el de mayor prevalencia, estimándose que entre el 50 y el 90% de las personas con EM lo han presentado alguna vez (Braley & Chervin, 2010).

Finalmente, en la evaluación de la percepción de la discapacidad (WHODAS) se aprecia que los dominios donde más dificultades perciben los participantes para desempeñarse son participación social (46.1%), movilidad (40.1%), cognición (39.3%) y vida diaria (38.9%), lo cual coincide con reportes previos que señalan los dominios de vida diaria y participación social como los más limitantes para las personas europeas con EM (Garin et al., 2010; Magistrale et al., 2015; Svestkova et al., 2010).

6.2 DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE VITAMINA D SÉRICA

En la actualidad es mucha la evidencia que se tiene para considerar a la deficiencia de vitamina D como uno de los principales factores de riesgo en el desarrollo de la EM; sin embargo, el impacto que tiene sobre la evolución de la EM permanece sin ser completamente elucidado (Pierrot-Deseilligny & Souberbielle, 2017). Con base en esto, y con la finalidad de comprender un poco sobre el papel que desempeña la VD en la evolución de la EM en pacientes mexicanos, el segundo objetivo del presente estudio fue evaluar los niveles séricos de vitamina D mediante la técnica de ELISA.

De manera inicial, se observa que el 100% de nuestra población de estudio presentó niveles deficientes de VD (<30 ng/ml), porcentaje superior al reportado en población general de adultos mexicanos, donde se presentan deficiencias entre el 20 y 30% de la población (Flores, M. et al., 2011). Aun cuando el contraste es notorio con población mexicana sana, el porcentaje obtenido en nuestra población es cercano al 94.4% de déficit de VD reportado previamente en población polaca con EM (Flensner, Ek, Söderhamn, & Landtblom, 2011; Kępczyńska, Zajda, Lewandowski, Przedlacki, & Zakrzewska-Pniewska, 2016).

En la población de estudio se obtuvo una concentración media de 17.3 ± 4.5 ng/ml, valor cercano a los 23.3 ± 6.3 ng/ml reportados previamente en un grupo de pacientes mexicanos con RRMS, mismo estudio que reportó una media de 22.3 ± 6.4 ng/ml en un grupo control (Rito et al., 2016). Observamos que nuestra concentración media se encuentra dentro de los valores previamente reportados en otras poblaciones con EM, por ejemplo en población polaca se reportaron 18.8 ng/ml, en población inglesa $27.7 (\pm 16)$ ng/ml, en población turca $27.2 (\pm 14.1)$ ng/ml, en población alemana se reportaron $24.8 (\pm 14.4)$ ng/ml, por mencionar algunos (Barnes et al., 2007; Hartl et al., 2017; Kępczyńska et al., 2016; Kirbas et al., 2013).

Esta alta prevalencia de deficiencia de VD en nuestra población coincide con observaciones previas, en las cuales se han reportado bajas concentraciones de VD en poblaciones con EM en regiones tropicales. Esto podría estar relacionado con la elevada frecuencia de deficiencias en el consumo de VD reportada en

población mexicana (Hombres: 90-96%, mujeres: 96-99%), aunado con la baja exposición a luz solar que tienen las personas con EM, causada por la notoria sensibilidad térmica que experimentan y que puede llegar a exacerbar su sintomatología (Pedroza-Tobías et al., 2016). Además, se ha propuesto una correlación inversa entre la pigmentación cutánea y la producción de VD, mediada por el metabolismo de la melanina, lo que podría justificar las bajas concentraciones obtenidas en regiones tropicales, que frecuentemente presentan mayor pigmentación en piel (Bonilla et al., 2014; Rito et al., 2017; Slominski & Postlethwaite, 2015).

Se advierten diferencias en las medias de concentración de VD entre RRMS (18.2 ng/ml), PPMS (15.7 ng/ml) y SPMS (13.9 ng/ml), sin embargo al considerar la dispersión de los datos las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Esta tendencia coincide con lo reportado en población polaca, donde se observó que la concentración media de VD fue menor en los grupos con evolución más agresiva, PRMS (10.3 ng/ml), que en aquellos con RRMS (15.8 ng/ml) (Kępczyńska et al., 2016).

No se observaron diferencias significativas en los niveles de VD entre los diferentes diagnósticos de salud ósea.

6.3 DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE PROTEÍNAS INFLAMATORIAS

La EM es considerada como “la enfermedad de las mil caras”, en referencia a los múltiples fenotipos clínicos que pueden presentarse. En pacientes con RRMS se ha caracterizado que la desmielinización esta mediada por células T, específicamente las subpoblaciones Th1, T_{reg} y Th17, productoras de interferón gamma (IFN- γ), interleucina 10 e interleucina 17A, respectivamente (Guerrero-García, Castañeda-Moreno, et al., 2016). Durante los últimos años se ha planteado la medición de proteínas inflamatorias como marcadores de la evolución de la EM. Con base en esto, el tercer objetivo del presente trabajo fue determinar los niveles de las citocinas pro-inflamatorias interleucina 1 β e interleucina 17 en suero.

Interleucina 1 es considerada una de las principales citocinas pro-inflamatorias y funciona como mediador de la respuesta innata, y se ha asociado con el desarrollo de diversas enfermedades de carácter inflamatorio, infeccioso y autoinmunitario (Warabi, 2007). En modelos de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), modelo murino utilizado para la investigación sobre EM, se ha reportado que IL-1 β desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la patología. Desde 1990, se ha reportado la presencia de IL-1 β en líquido cerebroespinal, sangre y en las lesiones en SNC de pacientes con EM; además se observó que los niveles de IL-1 β en líquido cerebroespinal correlacionan con el número y tamaño de las lesiones desmielinizantes, también estudios en pacientes con RRMS han plantado una asociación entre la severidad de la EM con relación a la presencia de niveles detectables de IL-1 β e líquido cerebroespinal durante la fase de remisión. Con base en esto, durante los últimos años IL-1 β se ha convertido en blanco de interés, tanto como un potencial biomarcador, así como un posible blanco terapéutico en personas con EM (Lin & Edelson, 2017; Warabi, 2007).

De manera inicial se aprecia que el 100% de la población presenta niveles detectables de IL-1 β con una concentración media de 0.10 ± 0.04 pg/ml. En 2013, un estudio realizado en el estado de Jalisco reportó una concentración media de 44.6 ± 4.2 pg/ml en personas con RRMS, superior a la encontrada en nuestra población de estudio (Ramirez-Ramirez et al., 2013). Al contrastarla con otras poblaciones observamos diferencias importantes. En población del sur de Brasil con RRMS se obtuvo una concentración media de 2.0 pg/ml; mientras que en una población italiana con RRMS se reportó una media de 97.4 ± 26.1 pg/ml (Kallaur et al., 2013; Reale et al., 2012).

Diferentes estudios han reportado previamente la influencia que pueden tener los diferentes tratamientos utilizados para la EM sobre la producción de IL-1 β , especialmente interferón β (IFN- β), el acetato de glatiramer y el natalizumab (Lin & Edelson, 2017). En el caso del IFN- β se ha propuesto una inhibición de la maduración de IL-1 β mediada por la expresión de IL-10 en células dendríticas y

monocitos en pacientes con RRMS (Lin & Edelson, 2017; Ramirez-Ramirez et al., 2013).

En contraste, sólo el 24% de la población presentó niveles detectables de IL-17, con una concentración media de 3.91 ± 4.18 pg/ml. Los participantes con niveles detectables fueron 2 mujeres, mayores de 35 años, una con RRMS y otra sin diagnóstico definido, con un intervalo de tiempo de diagnóstico de 5 a 21 años y con acetato de glatiramer e interferón como tratamiento. En el caso de los participantes: están en un intervalo de 26 a 45 años, 1 con RRMS y 3 sin diagnóstico definido, con un intervalo de tiempo de diagnóstico de 4 meses a 7 años, 1 consume interferón, 2 acetato de glatiramer y uno se somete a terapia alternativa (autohemodiálisis).

Existen resultados contradictorios entre los diferentes estudios que han evaluado la concentración sérica de IL-17 en pacientes con EM, algunos reportan haber encontrado un aumento significativo en estos pacientes con relación al grupo control, mientras que otros reportan una disminución en dicha concentración (Babaloo et al., 2015; Guerrero-García, Castañeda-Moreno, et al., 2016).

Se aprecia que nuestra población presentó una concentración media superior a la reportada en estudios previos en población mexicana. En un estudio realizado en 82 pacientes con RRMS del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social y del Hospital Civil de Guadalajara, se reportó una concentración de 7.30 ± 0.51 pg/ml en el grupo control, mientras que el grupo de pacientes presentó una media de 1.98 pg/ml. Además, encontraron que las concentraciones de estas citocinas presentan variaciones a lo largo de la evolución de la EM, presentando picos máximos al año, 5 y 10 años después del diagnóstico de la EM, junto con una tendencia a disminuir después de los 15 años de diagnóstico (Guerrero-García, Castañeda-Moreno, et al., 2016).

En contraste, estudios en población rumana reportan una concentración media de 1.78 ± 6.74 pg/ml en los participantes que responden al tratamiento, mientras que aquellos que no lo hacen presentaron una concentración media de

9.98 ± 22.6 pg/ml; además, reportan que los niveles de interleucina 17 presentan correlaciones con la tasa de brotes, el puntaje en la escala expandida del estado de la discapacidad de Krutzke (EDSS) (Bălașa, Bajko, & Huțanu, 2013). Además se ha reportado que tratamientos como el IFN-β pueden inhibir la producción de IL-23, la cual está involucrada en la diferenciación de células Th0 a Th17 y, *por ende*, en la producción de IL-17 (Ramirez-Ramirez et al., 2013).

Además, es importante considerar que el intervalo de detección del kit utilizado para la determinación de IL-17 (R&D Systems, 2017) se encuentra por debajo de las concentraciones medias presentadas en otras poblaciones, por lo que sería conveniente realizar de nuevo la medición con un kit de mayor sensibilidad.

Consideramos que las diferencias entre las concentraciones encontradas en el presente trabajo con relación al reportado en otras poblaciones podría estar relacionado con otros factores que no fueron evaluados en el presente estudio como: la influencia hormonal que ha demostrado desempeñar un papel importante en la regulación de la secreción de citocinas, mediado por la progesterona y el estradiol, que favorecen un fenotipo T_{reg}; la naturaleza de la dieta, que ha demostrado favorecer el fenotipo Th17 en modelos experimentales para EM, cuando se someten a una dieta rica en sales y grasas; el tipo y tiempo de tratamiento; además de la edad y el tiempo de evolución de la EM (Babaloo et al., 2015; Bălașa et al., 2013; Guerrero-García, Castañeda-Moreno, et al., 2016; Lin & Edelson, 2017; Manzel et al., 2014; Ramirez-Ramirez et al., 2013).

6.4 EVALUACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA

Debido a la importancia que tiene la vitamina D en el correcto metabolismo del hueso el cuarto objetivo del presente trabajo fue evaluar la densidad mineral ósea en la población de estudio, utilizando el densitómetro óseo Hologic Discovery DXA serie QDR.

Con relación a la composición corporal se observa en la **tabla 10** que nuestra población presenta un índice de masa corporal (IMC) con una media de 26 ± 4.2 y un porcentaje de grasa de 37 ± 7.6, valores similares a los reportados

previamente en una población noruega con EM dónde se encontró una media para el IMC de 24.8 ± 4.5 y una media de porcentaje de grasa de 32.3 ± 8.5 (Simonsen et al., 2016).

Considerando las especificaciones de la OMS se clasificó a los participantes en 3 grupos: con densidad mineral ósea adecuada, con osteopenia y con osteoporosis.

En la **figura 22** se observa que 9 participantes (36%) de nuestra población presentan una DMO adecuada, 14 (56%) osteopenia y 2 (8%) osteoporosis. Estos porcentajes son superiores a los reportados en población mexicana abierta donde 69.8% presentó DMO adecuada, 27.9% osteopenia y 2.3% osteoporosis (Acosta, Tapia, & Iturbide, 2008). Estos resultados concuerdan con estudios previos que proponen un mayor riesgo de presentar osteopenia y osteoporosis en población con EM que en población sana pareada en edad; esto se ha atribuido a la baja actividad física, el uso de glucocorticoides, bajos niveles de vitamina D, el uso de anticonvulsivos, entre otros (Coskun Benlidayi, Basaran, Evlice, Erdem, & Demirkiran, 2015).

Los resultados obtenidos son cercanos a las frecuencias de osteopenia y osteoporosis reportados en otras poblaciones con EM. En población iraní se ha reportado osteopenia en 43% y osteoporosis en 18% de la población de estudio; en población polaca osteopenia en 27.8% y osteoporosis en 12.5%; mientras que en población noruega han reportado porcentajes mayores: osteopenia en 30.77% y osteoporosis en 43.96% de su población de estudio (Ayatollahi, Mohajeri-Tehrani, & Nafissi, 2013; Kępczyńska et al., 2016; Simonsen et al., 2016).

Como se observa en la **figura 22** la región de mayor pérdida de la DMO en nuestra población de estudio fue la región del troncánter del fémur con una DMO de 0.68 ± 0.14 g/cm², resultado que coincide con los reportados en población noruega, donde el troncánter fue también la región de mayor pérdida (0.69 ± 0.16 g/cm²), (Simonsen et al., 2016; Zengin Karahan et al., 2016).

6.5 CORRELACIONES

El último objetivo planteado en el presente estudio fue analizar estadísticamente los datos obtenidos para determinar si existen asociaciones entre las diferentes variables evaluadas. Se obtuvieron diversas correlaciones significativas, sin embargo, consideramos que algunas pueden ser efecto del azar, es por esto que, en esta sección, únicamente se presentan y discuten las más importantes a nivel fisiológico y psico-social.

En la **figura 27** se observa correlación positiva entre la tasa de brotes y los leucocitos, lo cual coincide con reportes previos que asocian la activación de leucocitos periféricos con la iniciación de los brotes, debido a su migración a través de la barrera hematoencefálica (Finkelsztejn, 2014). De igual manera, se observó correlación entre la tasa de brotes y el número de neutrófilos, la cual podría estar relacionada con la capacidad que tienen los neutrófilos de secretar mediadores proinflamatorios que contribuyan a exacerbar sintomatología y aumentar la frecuencia de los brotes (Demirci, Demirci, Kutluhan, Koyuncuoglu, & Yurekli, 2016).

En la **figura 28** se presenta la correlación entre la calidad de vida y relaciones sociales con la tasa de brotes, lo cual coincide con trabajos previos y podría estar relacionado con la exacerbación de la sintomatología y el aumento de la fatiga que la persona sufre a raíz de un brote; además del estrés que presupone el costo adicional de las hospitalizaciones, medicamentos y cuidado ambulatorio que los pacientes necesitan (Mäurer et al., 2016; Oleen-Burkey, Castelli-Haley, Lage, & Johnson, 2012).

En la **figura 29** se aprecia que la tasa de brotes correlacionó positivamente con la densidad mineral ósea de la columna vertebral. Además, observamos correlaciones negativas entre el tiempo de evolución y la DMO de diferentes zonas del fémur. Esto coincide con lo que se ha reportado previamente, donde participantes con mayor tiempo de evolución presentan una menor DMO y por tanto, mayor riesgo de osteoporosis (Kępczyńska et al., 2016). Esta pérdida de la DMO puede relacionarse con el grado de discapacidad de los pacientes, la baja actividad física, así como el tiempo de inmovilización que presentan algunos de ellos (Kępczyńska et al., 2016).

En algunos estudios se ha propuesto que bajos niveles de hemoglobina (como en la anemia) podría fungir como un factor de riesgo para desarrollar osteoporosis, mediados por un estado de inflamación crónica en el cuerpo, como sucede en un proceso de carácter autoinmunitario. Se ha planteado que a nivel hemático la disminución de factores séricos, como la hemoglobina, estimula la proliferación de células progenitoras hematopoyéticas, incluyendo osteoclastos, lo que podría llevar a un aumento en la reabsorción en hueso. Además, se genera un aumento en el número de osteoblastos, lo que favorece formación de hueso nuevo. Se plantea que estos procesos se repiten, de manera cíclica, lo que podría llevar a la pérdida de la DMO (Oh, Moon, & Cho, 2017). Esto podría brindar una explicación a las correlaciones reportadas en la **figura 34** entre la composición mineral ósea y la densidad mineral ósea con diferentes factores hemáticos.

En estudios previos se ha asociado la dislipidemia con la presentación de una baja DMO, sin embargo no existe un consenso aún sobre la correlación que existe entre estas variables. Algunos de estos estudios han reportado correlaciones negativas entre la concentración de colesterol y triglicéridos con la DMO de diferentes regiones, sin embargo nosotros no encontramos correlaciones estadísticamente significativas con esas moléculas, como se observa en la **figura 35** (Ghadiri-Anari, Mortezaei-Shoroki, Modarresi, & Dehghan, 2016). También se observaron correlaciones positivas entre la DMO y la concentración sérica de ácido úrico, esta correlación ha sido previamente establecida y ha sido planteado que podría, en algunas concentraciones, incluso servir como un factor protector para el desarrollo de demencia y la enfermedad de Alzheimer (Han et al., 2017).

En la **figura 36** se presentan las correlaciones entre los biomarcadores evaluados y distintos factores bioquímicos y hemáticos. Para vitamina D se obtuvo correlación positiva con el nivel de creatinina lo cual coincide con estudios previos que reportan un aumento en la creatinina sérica mediada por la activación del receptor para vitamina D (Agarwal, Hynson, Hecht, Light, & Sinha, 2011). Para interleucina 1 β se observaron correlaciones positivas con los niveles de triglicéridos, colesterol y VLDL, mientras que presentó una correlación negativa con el nivel de

HDL; esto puede estar relacionado con la naturaleza de la dieta que consume la población de estudio ya que, como se ha mencionado previamente, una dieta rica en grasas y sales se ha correlacionado con un aumento en proteínas inflamatorias (Manzel et al., 2014). La correlación entre IL-17 y la concentración de ácido úrico coincide con estudios previos que reportan que el ácido úrico, en conjunto con NF- κ B, tienen a capacidad de estimular y favorecer la diferenciación a células productoras de IL-17 (Th17), a nivel *in vivo* e *in vitro*, mediado por IL-1 α/β e IL-18 (Conforti-Andreoni et al., 2011).

En la **figura 37** se observa que los diferentes dominios del WHOQOL-BREF presentaron correlaciones positivas, estadísticamente significativas con el apoyo social y la funcionalidad familiar; y negativas con relación a la fatiga y presencia de síntomas de depresión y ansiedad. Estos resultados coinciden con la literatura, donde se ha propuesto el apoyo social como un predictor de la calidad de vida en personas con EM, debido al importante, y benéfico, efecto que este puede ejercer sobre autoestima, la percepción y la esperanza que un paciente con EM percibe, además de que disminuye la sintomatología asociada a estrés, ansiedad, depresión y fatiga (Aghaei et al., 2016; Costa et al., 2017).

En la **figura 38** se observa que el empleo de las estrategias de afrontamiento positivas, a excepción de la reestructuración cognitiva, muestran correlación positiva con la calidad de vida, la salud física, la salud psicológica y las relaciones sociales; lo cual es indicativo de que entre más se empleen estas estrategias mejor es la percepción que tienen las personas con EM sobre los distintos dominios relacionados con calidad de vida y coincide con reportes previos en población libanesa con EM y se atribuye el uso de estrategias a la fortaleza del entorno social que perciba el paciente, lo que influencia de manera positiva la calidad de vida de la persona con EM (Farran et al., 2016). La presencia de síntomas de depresión y ansiedad mostró correlaciones negativas con todos los dominios del WHOQOL-BREF, mientras que la presencia de fatiga correlacionó únicamente con salud general, salud física y relaciones sociales; estas variables han sido previamente reportadas y se han planteado como predictores importantes para

determinar, junto con el grado de discapacidad, la calidad de vida de las personas con EM (Berrigan et al., 2016; Farran et al., 2016).

En la **figura 38** se observa que, con excepción de la evitación del problema, son las estrategias positivas o adecuadas las que muestran correlación positiva con los diferentes dominios evaluados en el WHOQOL-BREF. De manera importante se aprecia que estas estrategias correlacionan con la calidad de vida, la salud física, la salud psicológica y las relaciones sociales. En trabajos anteriores se ha reportado que la selección de la estrategia de afrontamiento a emplear puede estar determinada por diferentes factores en las personas con EM, como pueden ser el tiempo de diagnóstico, la evolución de la EM, el tipo de tratamiento y el apoyo social; la selección de estrategias adecuadas es indicativo de una percepción de apoyo social suficiente que brinda al paciente la motivación necesaria para manejar su diagnóstico de manera positiva y, por tanto, implica menos desgaste físico y emocional que se puede ver reflejado en una mejor calidad de vida (Berrigan et al., 2016; Farran et al., 2016).

En la **figura 39** se presentan las correlaciones para los diferentes dominios del WHODAS y las variables psico-sociales. Los resultados obtenidos indican que los participantes que perciben un menor apoyo social o una dinámica familiar disfuncional suelen percibir más dificultades para realizar actividades relacionadas con la movilidad, relaciones sociales y participación social; mientras que un comportamiento diferente se observó para la presencia de fatiga, síntomas de depresión y de ansiedad, con relación a la movilidad, vida diaria y participación social. Estos resultados coinciden con reportes anteriores donde se observó que la presencia de síntomas de fatiga, depresión y ansiedad están relacionados con un aumento en la gravedad de la sintomatología física, y por tanto, podría repercutir en la percepción de discapacidad que tiene el paciente sobre sí mismo (Berrigan et al., 2016; Farran et al., 2016; Mäurer et al., 2016).

Finalmente, en la **figura 40** se observa que el uso de estrategias de afrontamiento adecuadas, como el apoyo social y la reestructuración cognitiva, están significativamente asociadas con el apoyo social y la funcionalidad familiar,

indicativa de que la red de apoyo de la persona con EM desempeña un papel fundamental en la elección sobre qué estrategia emplear. Además se observaron correlaciones negativas entre estrategias positivas y la presencia de síntomas asociados a depresión y ansiedad. Estos resultados indican que la fortaleza y apoyo del círculo social de la persona con EM (amigos, familia, grupos de apoyo) representa la base para que la persona pueda ejercer una estrategia de afrontamiento adecuada, que disminuya las posibilidades de desarrollar síntomas asociados a fatiga, ansiedad y depresión que, a largo plazo, puedan representar una disminución en su salud mental y calidad de vida (Farran et al., 2016; Rommer et al., 2017)

7. CONCLUSIÓN

Con base en los resultados obtenidos observamos que en nuestra población de estudio:

- ▶ La EM se presenta en una relación mujer-hombre de 1.3:1, con una media de 39 ± 10.6 años, en un intervalo de 20-60 años.
- ▶ Una gran parte de la población de estudio desconoce el tipo de EM que presenta, esto puede traer consecuencias en aquellos que presentan un tipo progresivo de la EM y que, por desconocimiento, no están llevando el tratamiento adecuado para prevenir el avance de la enfermedad.
- ▶ No se observaron valores fuera de los intervalos de referencia en los parámetros evaluados por biometría hemática y bioquímica, lo que podría indicar que no existen alteraciones sobre estos factores a nivel metabólico.
- ▶ Se observó un alto porcentaje de la población con valores superiores a los recomendables en los diferentes parámetros del perfil de lípidos, esas alteraciones podrían estar repercutir en la severidad de la sintomatología, así como en el desarrollo de neurodegeneración y deterioro cognitivo.
- ▶ Se observó que la mayoría de nuestra población utiliza estrategias de afrontamiento positivas centradas, principalmente, en el problema; sin embargo, factores emocionales como el apoyo social, la funcionalidad familiar y la presencia de síntomas asociados a depresión y ansiedad desempeñan un papel fundamental en la percepción de la mejor calidad de vida.
- ▶ Se obtuvo una alta prevalencia de síntomas relacionados a ansiedad y depresión, los cuales se han asociado con una tasa de brotes más alta, exacerbación de los síntomas, dolor, decremento en la calidad de vida, apego al tratamiento, deficiencias en la función cognitiva y alteraciones a nivel fisiológico como el aumento de citocinas pro-inflamatorias.
- ▶ Las evaluaciones psico-sociales utilizadas en el presente sirven únicamente como instrumentos de tamizaje, por lo cual es necesario realizar una evaluación formal por parte de especialistas en salud mental que puedan brindar a los participantes el diagnóstico y seguimiento adecuados.

- ▶ Se presentaron niveles bajos de las diferentes citocinas inflamatorias con relación a otras poblaciones con EM, esto podría estar relacionado con el hecho de que todos los participantes se encontraban en remisión durante la evaluación, así como con el consumo de tratamientos inmunomoduladores. Se considera pertinente realizar más evaluaciones que permitan discernir sobre el efecto que puedan ejercer diferentes factores, como el tratamiento, el tiempo de evolución, la dieta, la tasa de brotes, entre otros, sobre las concentración de citocinas pro-inflamatorias.
- ▶ Se observó una alta prevalencia del déficit de VD la cual se ha relacionado con otros signos clínicos como la exacerbación de la sintomatología, aumento en la tasa de brotes, un mayor deterioro cognitivo, entre otros. Es necesario explorar y discernir sobre las diferentes variables que podrían estar causando esta deficiencia: dieta deficiente, baja exposición a luz solar, pigmentación de la piel, deficiencias en las enzimas involucradas en el metabolismo de la VD, presencia de polimorfismos asociados a VD, entre otros.
- ▶ Aun cuando se observó una alta prevalencia de osteopenia y osteoporosis, asociada al tiempo de evolución de la EM, los pacientes refieren no vigilar este aspecto de su salud. Es importante considerar la salud ósea en un modelo de manejo y tratamiento integral de las personas con EM.

Los resultados obtenidos permiten vislumbrar una compleja interacción entre diferentes factores fisiológicos y psico-sociales que influyen en el cuadro clínico de la EM. Es necesario ahondar en las vías involucradas para cada uno de estos factores, con la finalidad de poder elucidar su participación en la patogenia de la EM. Actualmente, la EM es una enfermedad no prioritaria para el sistema de salud nacional, sin embargo, este trabajo evidencia la existencia de desconocimiento y necesidades entre las personas con EM. Es importante proponer una evaluación integral e interdisciplinaria, que permita a la persona con EM tener las herramientas necesarias para aceptar y confrontar su diagnóstico; además de poder brindarles un seguimiento y tratamiento adecuado, esto se traducirá en una mejor calidad de vida para las personas con EM.

8. REFERENCIAS

- Acosta, A. de L., Tapia, M. G. P., & Iturbide, J. S. (2008). Prevalencia de osteoporosis en población abierta de la Ciudad de México. *Ginecología y Obstetricia de México*, 76(05), 261–266.
- Agarwal, R., Hynson, J. E., Hecht, T. J. W., Light, R. P., & Sinha, A. D. (2011). Short-term vitamin D receptor activation increases serum creatinine due to increased production with no effect on the glomerular filtration rate. *Kidney International*, 80(10), 1073–1079. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.207>
- Aghaei, N., Karbandi, S., Gorji, M. A. H., Golkhatmi, M. B., & Alizadeh, B. (2016). Social Support in Relation to Fatigue Symptoms Among Patients with Multiple Sclerosis. *Indian Journal of Palliative Care*, 22(2), 163–167. <https://doi.org/10.4103/0973-1075.179610>
- Agmon-Levin, N., Theodor, E., Segal, R. M., & Shoenfeld, Y. (2013). Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 45(2), 256–266. <https://doi.org/10.1007/s12016-012-8342-y>
- Al Mheid, I., Patel, R. S., Tangpricha, V., & Quyyumi, A. A. (2013). Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? *European Heart Journal*, 34(48), 3691–3698. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh166>
- Aranow, C. (2011). Vitamin D and the Immune System. *Journal of Investigative Medicine: The Official Publication of the American Federation for Clinical Research*, 59(6), 881–886. <https://doi.org/10.231/JIM.0b013e31821b8755>
- Ascherio, A., Munger, K. L., White, R., Köchert, K., Simon, K. C., Polman, C. H., ... Pohl, C. (2014). Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurology*, 71(3), 306–314. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5993>
- Ayatollahi, A., Mohajeri-Tehrani, M. R., & Nafissi, S. (2013). Factors affecting bone mineral density in multiple sclerosis patients. *Iranian Journal of Neurology*, 12(1), 19–22.
- Babaloo, Z., Aliparasti, M. R., Babaiea, F., Almasi, S., Baradaran, B., & Farhoudi, M. (2015). The role of Th17 cells in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: interleukin-17A and interleukin-17F serum levels. *Immunology Letters*, 164(2), 76–80. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2015.01.001>
- Bălașa, R., Bajko, Z., & Huțanu, A. (2013). Serum levels of IL-17A in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with interferon- β . *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 19(7), 885–890. <https://doi.org/10.1177/1352458512468497>

- Barnes, M. S., Bonham, M. P., Robson, P. J., Strain, J. J., Lowe-Strong, A. S., Eaton-Evans, J., ... Wallace, J. M. W. (2007). Assessment of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ concentrations in male and female multiple sclerosis patients and control volunteers. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 13(5), 670–672. <https://doi.org/10.1177/1352458506072666>
- Berrigan, L. I., Fisk, J. D., Patten, S. B., Tremlett, H., Wolfson, C., Warren, S., ... Jette, N. (2016). Health-related quality of life in multiple sclerosis Direct and indirect effects of comorbidity. *Neurology*, 86(15), 1417–1424. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002564>
- Bertado-Cortés, B., Villamil-Osorio, L., Carrera-Pineda, R., Martínez-Cortés, C., & Guerrero-Cantera, J. (2016). Características clínicas y demográficas de los pacientes con esclerosis múltiple. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 54(2), S186–S190.
- Bonilla, C., Ness, A. R., Wills, A. K., Lawlor, D. A., Lewis, S. J., & Davey Smith, G. (2014). Skin pigmentation, sun exposure and vitamin D levels in children of the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *BMC Public Health*, 14, 597. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-597>
- Braley, T. J., & Chervin, R. D. (2010). Fatigue in Multiple Sclerosis: Mechanisms, Evaluation, and Treatment. *Sleep*, 33(8), 1061–1067.
- Browne, P., Chandraratna, D., Angood, C., Tremlett, H., Baker, C., Taylor, B. V., & Thompson, A. J. (2014). Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*, 83(11), 1022–1024. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000768>
- Calandri, E., Graziano, F., Borghi, M., & Bonino, S. (2017). Improving the quality of life and psychological well-being of recently diagnosed multiple sclerosis patients: preliminary evaluation of a group-based cognitive behavioral intervention. *Disability and Rehabilitation*, 39(15), 1474–1481. <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1198430>
- Christakos, S., Hewison, M., Gardner, D. G., Wagner, C. L., Sergeev, I. N., Rutten, E., Bikle, D. D. (2013). Vitamin D: beyond bone. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1287(1), 45–58. <https://doi.org/10.1111/nyas.12129>
- Conforti-Andreoni, C., Spreafico, R., Qian, H. L., Riteau, N., Ryffel, B., Ricciardi-Castagnoli, P., & Mortellaro, A. (2011). Uric Acid-Driven Th17 Differentiation Requires Inflammasome-Derived IL-1 and IL-18. *The Journal of Immunology*, 187(11), 5842–5850. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101408>
- Coskun Benlidayi, I., Basaran, S., Evlice, A., Erdem, M., & Demirkiran, M. (2015). Prevalence and risk factors of low bone mineral density in patients with

- multiple sclerosis. *Acta Clinica Belgica*, 70(3), 188–192. <https://doi.org/10.1179/2295333715Y.0000000002>
- Costa, D. C., Sá, M. J., & Calheiros, J. M. (2017). Social support network and quality of life in multiple sclerosis patients. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, 75(5), 267–271. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170036>
- Cuba, S., & Ángel, M. (2011). IDENTIFICACIÓN Y UTILIDAD DE LAS HERRAMIENTAS PARA EVALUAR EL APOYO SOCIAL AL PACIENTE Y AL CUIDADOR INFORMAL. *Revista Médica La Paz*, 17(1), 60–67.
- Demirci, S., Demirci, S., Kutluhan, S., Koyuncuoglu, H. R., & Yurekli, V. A. (2016). The clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in multiple sclerosis. *The International Journal of Neuroscience*, 126(8), 700–706. <https://doi.org/10.3109/00207454.2015.1050492>
- Farran, N., Ammar, D., & Darwish, H. (2016). Quality of life and coping strategies in Lebanese Multiple Sclerosis patients: A pilot study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 6, 21–27. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.12.003>
- Fernandes de Abreu, D. A., Eyles, D., & Féron, F. (2009). Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology*, 34 Suppl 1, S265-277. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.05.023>
- Finkelsztejn, A. (2014). Multiple Sclerosis: Overview of Disease-Modifying Agents. *Perspectives in Medicinal Chemistry*, 6, 65–72. <https://doi.org/10.4137/PMC.S13213>
- Flensner, G., Ek, A.-C., Söderhamn, O., & Landtblom, A.-M. (2011). Sensitivity to heat in MS patients: a factor strongly influencing symptomology - an explorative survey. *BMC Neurology*, 11, 27. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-27>
- Florencio-Silva, R., Sasso, G. R. da S., Sasso-Cerri, E., Simões, M. J., & Cerri, P. S. (2015). Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/421746>
- Flores, J., Granados, J., Alonso, E., Rito, Y., Ortega-Hernández, E., Mena-Hernández, L., & Corona, T. (2015). Presence of the HLADR13 allele among Mexican Mestizos suggests a protective factor against relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 138(Supplement C), 184–187. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.08.016>
- Flores, M., Sánchez Romero, L.M., Macías, N., Lozada, A., Díaz, E., & Barquera, S. (2011). Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006. Instituto Nacional de

Salud Pública. Retrieved from <http://www.cdi.salud.gob.mx:8080/BasesCDI/Archivos/EstudiosInvestigaciones/ReporteVitaminaD.pdf>

García-Terán, V.C., Romero-Márquez, R.S., García-Gasca, T., Camacho-Calderón, N., Guerrero-Rodríguez, G.G., & Romero-Zapata, H. (2015). Calidad de vida y factores de riesgo asociados en jóvenes universitarios aparentemente sanos. *Ciencia@UAQ*, 8(2). Retrieved from http://www.uaq.mx/investigacion/revista_ciencia@uaq/ArchivosPDF/v8-n2/5-CN.pdf

Garfield, A. C., & Lincoln, N. B. (2012). Factors affecting anxiety in multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation*, 34(24), 2047–2052. <https://doi.org/10.3109/09638288.2012.667503>

Garin, O., Ayuso-Mateos, J. L., Almansa, J., Nieto, M., Chatterji, S., Vilagut, G., ... Ferrer, M. (2010). Validation of the “World Health Organization Disability Assessment Schedule, WHODAS-2” in patients with chronic diseases. *Health and Quality of Life Outcomes*, 8, 51. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-8-51>

Gay, M.-C., Bungener, C., Thomas, S., Vrignaud, P., Thomas, P. W., Baker, R., ... Montreuil, M. (2017). Anxiety, emotional processing and depression in people with multiple sclerosis. *BMC Neurology*, 17. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0803-8>

Ghadiri-Anari, A., Mortezaei-Shoroki, Z., Modarresi, M., & Dehghan, A. (2016). Association of lipid profile with bone mineral density in postmenopausal women in Yazd province. *International Journal of Reproductive Biomedicine*, 14(9), 597–602.

Gold, S. M., & Irwin, M. R. (2009). Depression and immunity: Inflammation and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 29(2), 309–320. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2009.02.008>

Gonzalez, O., & Sotelo, J. (1995). Is the frequency of multiple sclerosis increasing in Mexico? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 59(5), 528–530.

Goodin, D. S. (2014). The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handbook of Clinical Neurology*, 122, 231–266. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00010-8>

Goretti, B., Portaccio, E., Zipoli, V., Hakiki, B., Siracusa, G., Sorbi, S., & Amato, M. P. (2009). Coping strategies, psychological variables and their relationship with quality of life in multiple sclerosis. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 30(1), 15–20. <https://doi.org/10.1007/s10072-008-0009-3>

- Granela Cortiñas, K., Pérez Gesen, C., Carvajal Martínez, F., Navarro Despaigne, D., Domínguez Alonso, E., Díaz Horta, O., & Monteagudo Peña, G. (2011). Mineralización ósea en niños y adolescentes con hipotiroidismo congénito. *Revista Cubana de Endocrinología*, 22(2), 118–132.
- Group, W. Q. of L. A. (1996). Que calidad de vida? Retrieved from <http://www.who.int/iris/handle/10665/55264>
- Guerrero-García, J. de J., Carrera-Quintanar, L., López-Roa, R. I., Márquez-Aguirre, A. L., Rojas-Mayorquín, A. E., & Ortuño-Sahagún, D. (2016). Multiple Sclerosis and Obesity: Possible Roles of Adipokines. *Mediators of Inflammation*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/4036232>
- Guerrero-García, J. de J., Castañeda-Moreno, V. A., Torres-Carrillo, N., Muñoz-Valle, J. F., Bitzer-Quintero, O. K., Ponce-Regalado, M. D., ... Ortuño-Sahagún, D. (2016). Interleukin-17A Levels Vary in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients in Association with Their Age, Treatment and the Time of Evolution of the Disease. *Neuroimmunomodulation*, 23(1), 8–17. <https://doi.org/10.1159/000441004>
- Han, W., Bai, X., Wang, N., Han, L., Sun, X., & Chen, X. (2017). Association between lumbar bone mineral density and serum uric acid in postmenopausal women: a cross-sectional study of healthy Chinese population. *Archives of Osteoporosis*, 12(1), 50. <https://doi.org/10.1007/s11657-017-0345-0>
- Harbo, H. F., Gold, R., & Tintoré, M. (2013). Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 6(4), 237–248. <https://doi.org/10.1177/1756285613488434>
- Hartl, C., Obermeier, V., Gerdes, L. A., Brügel, M., von Kries, R., & Kümpfel, T. (2017). Seasonal variations of 25-OH vitamin D serum levels are associated with clinical disease activity in multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 375, 160–164. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.01.059>
- Hewison, M. (2010). Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 39(2), 365–379, table of contents. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.010>
- Holick, M. F., Boston University School of Medicine, Boston, US, Cook, S., Department of Neurology, New Jersey Medical School, Rutgers, New Jersey, US, Suarez, G., Global Medical Affairs, Neurology, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Inc. Whippany, New Jersey, US, US Medical Affairs, Neurology, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Inc., Whippany, New Jersey, US. (2015). Vitamin D Deficiency and Possible Role in Multiple Sclerosis. *European Neurological Review*, 10(2), 131. <https://doi.org/10.17925/ENR.2015.10.02.131>

- Holick, M. F., & Chen, T. C. (2008). Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(4), 1080S–1086S.
- International Osteoporosis Foundation. (2017.). Diagnosing Osteoporosis. Retrieved July 10, 2017, from <https://www.iofbonehealth.org/diagnosing-osteoporosis>
- Jorissen, W., Wouters, E., Bogie, J. F., Vanmierlo, T., Noben, J.-P., Sviridov, D., ... Hendriks, J. J. A. (2017). Relapsing-remitting multiple sclerosis patients display an altered lipoprotein profile with dysfunctional HDL. *Scientific Reports*, 7, srep43410. <https://doi.org/10.1038/srep43410>
- Kallaur, A. P., Oliveira, S. R., Simão, C., Name, A., Almeida, D. de, Regina, E., ... Maria, E. (2013). Cytokine profile in relapsing-remitting multiple sclerosis patients and the association between progression and activity of the disease. *Molecular Medicine Reports*, 7(3), 1010–1020.
- Kamen, D. L., & Tangpricha, V. (2010). Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, 88(5), 441–450. <https://doi.org/10.1007/s00109-010-0590-9>
- Kępczyńska, K., Zajda, M., Lewandowski, Z., Przedlacki, J., & Zakrzewska-Pniewska, B. (2016). Bone metabolism and vitamin D status in patients with multiple sclerosis. *Neurologia I Neurochirurgia Polska*, 50(4), 251–257. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2016.04.010>
- Kirbas, A., Kirbas, S., Anlar, O., Turkyilmaz, A. K., Cure, M. C., & Efe, H. (2013). Investigation of the relationship between vitamin D and bone mineral density in newly diagnosed multiple sclerosis. *Acta Neurologica Belgica*, 113(1), 43–47. <https://doi.org/10.1007/s13760-012-0123-0>
- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The Fatigue Severity Scale: Application to Patients With Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus. *Archives of Neurology*, 46(10), 1121–1123. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>
- Lai, Y.-H., & Fang, T.-C. (2013). The Pleiotropic Effect of Vitamin D [Research article]. <https://doi.org/10.5402/2013/898125>
- Lang, C.-L., Wang, M.-H., Chiang, C.-K., & Lu, K.-C. (2014). Vitamin D and the Immune System from the Nephrologist's Viewpoint. *ISRN Endocrinology*, 2014, 105456. <https://doi.org/10.1155/2014/105456>
- Lara, S., & Kirchner, T. (2012). Estrés y afrontamiento en pacientes afectados de esclerosis múltiple. Estudio comparativo con población comunitaria.

Retrieved May 22, 2017, from
<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=16723135006>

- Lin, C.-C., & Edelson, B. T. (2017). New Insights into the Role of IL-1 β in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis and Multiple Sclerosis. *The Journal of Immunology*, 198(12), 4553–4560. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700263>
- Lorefice, L., Fenu, G., Frau, J., Coghe, G., Marrosu, M. G., & Cocco, E. (2017). The burden of multiple sclerosis and patients' coping strategies. *BMJ Supportive & Palliative Care*. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2017-001324>
- Lorente Ramos, R. M., Azpeitia Armán, J., Arévalo Galeano, N., Muñoz Hernández, A., García Gómez, J. M., & Gredilla Molinero, J. (2012). Absorciometría con rayos X de doble energía. Fundamentos, metodología y aplicaciones clínicas. *Radiología*, 410–423. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2011.09.023>
- Macías, M. A., Orozco, C. M., Amarís, M. V., & Zambrano, J. (2013). Estrategias de afrontamiento individual y familiar frente a situaciones de estrés psicológico. Retrieved April 27, 2017, from <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=21328600007>
- Magistrale, G., Pisani, V., Argento, O., Incerti, C. C., Bozzali, M., Cadavid, D., ... Nocentini, U. (2015). Validation of the World Health Organization Disability Assessment Schedule II (WHODAS-II) in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(4), 448–456. <https://doi.org/10.1177/1352458514543732>
- Manzel, A., Muller, D. N., Hafler, D. A., Erdman, S. E., Linker, R. A., & Kleinewietfeld, M. (2014). Role of “Western Diet” in Inflammatory Autoimmune Diseases. *Current Allergy and Asthma Reports*, 14(1), 404. <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0404-6>
- Marrie, R. A., Reingold, S., Cohen, J., Stuve, O., Trojano, M., Sorensen, P. S., ... Reider, N. (2015). The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 21(3), 305–317. <https://doi.org/10.1177/1352458514564487>
- Massa, J., Kc, S., Lopez-Ridaura, J, Ascherio. (2013). Epstein-Barr Virus, Hygiene, and Multiple Sclerosis in Mexico City. *Journal of Neurological Disorders*, 1(2). <https://doi.org/10.4172/2329-6895.1000119>
- Mathieu, C. (2011). Vitamin D and the immune system: Getting it right. *IBMS BoneKEy*, 8(4), 178–186. <https://doi.org/10.1138/20110505>

- Mathur, D., López-Rodas, G., Casanova, B., & Marti, M. B. (2014). Perturbed Glucose Metabolism: Insights into Multiple Sclerosis Pathogenesis. *Frontiers in Neurology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00250>
- Mäurer, M., Comi, G., Freedman, M. S., Kappos, L., Olsson, T. P., Wolinsky, J. S., ... O'Connor, P. W. (2016). Multiple sclerosis relapses are associated with increased fatigue and reduced health-related quality of life – A post hoc analysis of the TEMSO and TOWER studies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 7(Supplement C), 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.02.012>
- Miljković, D., & Spasojević, I. (2013). Multiple Sclerosis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*, 19(18), 2286–2334. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5068>
- Molnár, F. (2014). Structural considerations of vitamin D signaling. *Frontiers in Physiology*, 5, 191. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00191>
- Muñoz-Torres, M., de la Higuera, M., Fernández-García, D., Alonso, G., & Reyes, R. (2005). Densitometría ósea: indicaciones e interpretación. *Endocrinología y Nutrición*, 224–227. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(05\)71019-6](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(05)71019-6)
- Nicholl, L., Hobart, J. C., Cramp, A. F. L., & Lowe-Strong, A. S. (2005). Measuring quality of life in multiple sclerosis: not as simple as it sounds. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 11(6), 708–712. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1235oa>
- Oh, Y. H., Moon, J. H., & Cho, B. (2017). Association between Hemoglobin Level and Bone Mineral Density in Korean Adults. *Journal of Bone Metabolism*, 24(3), 161–173. <https://doi.org/10.11005/jbm.2017.24.3.161>
- Oksenberg, J. R., & Baranzini, S. E. (2010). Multiple sclerosis genetics--is the glass half full, or half empty? *Nature Reviews. Neurology*, 6(8), 429–437. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.91>
- Olascoaga, J. (2010). [Quality of life and multiple sclerosis]. *Revista De Neurologia*, 51(5), 279–288.
- Oleen-Burkey, M., Castelli-Haley, J., Lage, M. J., & Johnson, K. P. (2012). Burden of a Multiple Sclerosis Relapse. *The Patient - Patient-Centered Outcomes Research*, 5(1), 57–69. <https://doi.org/10.2165/11592160-000000000-00000>
- Ortega Veitía, T., Freijomil, C., La, D. de, & Días Retureta, C. (1999). Propuesta de un instrumento para la aplicación del proceso de atención de enfermería en familias disfuncionales. *Revista Cubana de Enfermería*, 15(3), 164–168.
- Orueta, R., & Gómez-Caro, S. (n.d.). Interpretación de la densitometría ósea. *SEMERGEN - Medicina de familia*, 27–30. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2009.05.001>

- Pedroza-Tobías, A., Hernández-Barrera, L., López-Olmedo, N., García-Guerra, A., Rodríguez-Ramírez, S., Ramírez-Silva, I., ... Rivera, J. A. (2016). Usual Vitamin Intakes by Mexican Populations. *The Journal of Nutrition*, *146*(9), 1866S–1873S. <https://doi.org/10.3945/jn.115.219162>
- Pierrot-Deseilligny, C., & Souberbielle, J.-C. (2017). Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *14*, 35–45. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.03.014>
- Quiroz, C. N., Méndez, P. O., Valero, C. Z. V., & Trujano, R. S. (2013). Inventario de Estrategias de Afrontamiento: una replicación. *Psicología y Salud*, *20*(2), 213–220.
- Ramirez-Ramirez, V., Macias-Islas, M. A., Ortiz, G. G., Pacheco-Moises, F., Torres-Sanchez, E. D., Sorto-Gomez, T. E., ... Celis de la Rosa, A. J. (2013). Efficacy of Fish Oil on Serum of TNF α , IL-1 β , and IL-6 Oxidative Stress Markers in Multiple Sclerosis Treated with Interferon Beta-1b. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2013*. <https://doi.org/10.1155/2013/709493>
- R&D Systems. (n.d.). Human IL-17 Quantikine ELISA Kit. Retrieved October 9, 2017, from https://www.rndsystems.com/products/human-il-17-quantikine-elisa-kit_d1700
- Reale, M., de Angelis, F., di Nicola, M., Capello, E., di Ioia, M., de Luca, G., ... Tata, A. M. (2012). Relation between Pro-inflammatory Cytokines and Acetylcholine Levels in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, *13*(10), 12656–12664. <https://doi.org/10.3390/ijms131012656>
- Rito, Y., Flores, J., Fernández Aguilar, Á., Escalante Membrillo, C., Gutiérrez Lanz, E., Barboza, M. A., ... Corona Vázquez, T. (2016). Vitamin D in multiple sclerosis patients: Not the same risk for everybody. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *22*(1), 126–127. <https://doi.org/10.1177/1352458515576986>
- Rito, Y., Flores, J., Fernández-Aguilar, A., Escalante-Membrillo, C., Barboza, M. A., Amezcua, L., & Corona, T. (2017). Vitamin D and disability in relapsing–remitting multiple sclerosis in patients with a Mexican background. *Acta Neurologica Belgica*, 1–6. <https://doi.org/10.1007/s13760-017-0834-3>
- Rivera-Navarro, J., Morales-González, J. M., Benito-León, J., & Mitchell, A. J. (2008). [The social and familial dimension: experiences of caregivers and people with multiple sclerosis. The GEDMA study]. *Revista De Neurologia*, *47*(6), 281–285.
- Rommer, P. S., Sühnel, A., König, N., & Zettl, U.-K. (2017). Coping with multiple sclerosis—the role of social support. *Acta Neurologica Scandinavica*, *136*(1), 11–16. <https://doi.org/10.1111/ane.12673>

- Salud, S. de. (2016). Alrededor de 20 mil personas padecen esclerosis múltiple en México. Retrieved October 20, 2017, from <http://www.gob.mx/salud/prensa/alrededor-de-20-mil-personas-padecen-esclerosis-multiple-en-mexico>
- Simonsen, C. S., Celius, E. G., Brunborg, C., Tallaksen, C., Eriksen, E. F., Holmøy, T., & Moen, S. M. (2016). Bone mineral density in patients with multiple sclerosis, hereditary ataxia or hereditary spastic paraplegia after at least 10 years of disease - a case control study. *BMC Neurology*, *16*(1), 252. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0771-4>
- Skår, A. B. R., Folkestad, H., Smedal, T., & Grytten, N. (2014). "I refer to them as my colleagues": the experience of mutual recognition of self, identity and empowerment in multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation*, *36*(8), 672–677. <https://doi.org/10.3109/09638288.2013.808273>
- Slominski, A., & Postlethwaite, A. E. (2015). Skin Under the Sun: When Melanin Pigment Meets Vitamin D. *Endocrinology*, *156*(1), 1–4. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1918>
- Smolders, J., Damoiseaux, J., Menheere, P., & Hupperts, R. (2008). Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *Journal of Neuroimmunology*, *194*(1–2), 7–17. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2007.11.014>
- Svestkova, O., Angerova, Y., Sladkova, P., Keclikova, B., Bickenbach, J. E., & Raggi, A. (2010). Functioning and disability in multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation*, *32*(sup1), S59–S67. <https://doi.org/10.3109/09638288.2010.511689>
- Talavera Hernández, C., Flores-Aldana, M., Macías-Morales, N., Flores Rivera, J., & Hernández Girón, C. (2013). Vitamina D y Esclerosis Múltiple: Evidencia científica. *Neurología Argentina*, *250–258*. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2013.08.010>
- Tettey, P., Simpson, S., Taylor, B., Blizzard, L., Ponsonby, A.-L., Dwyer, T., ... van der Mei, I. (2014). An adverse lipid profile is associated with disability and progression in disability, in people with MS. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *20*(13), 1737–1744. <https://doi.org/10.1177/1352458514533162>
- Tobin, D. L., Holroyd, K. A., Reynolds, R. V., & Wigal, J. K. (1989). The hierarchical factor structure of the coping strategies inventory. *Cognitive Therapy and Research*, *13*(4), 343–361. <https://doi.org/10.1007/BF01173478>
- van Schoor, N. M., & Lips, P. (2011). Worldwide vitamin D status. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, *25*(4), 671–680. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.06.007>

- Velázquez-Quintana, M., Macías-Islas, M.A., Rivera-Olmos, V., & Lozano-Zárate, J. (2003). Esclerosis Múltiple en México. Un estudio Multicéntrico: Neurología.com. *Neurología*, 36. Retrieved from <http://www.neurologia.com/articulo/2002610>
- Venken, K., Hellings, N., Liblau, R., & Stinissen, P. (2010). Disturbed regulatory T cell homeostasis in multiple sclerosis. *Trends in Molecular Medicine*, 16(2), 58–68. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2009.12.003>
- Verstuyf, A., Carmeliet, G., Bouillon, R., & Mathieu, C. (2010). Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney International*, 78(2), 140–145. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.17>
- Warabi, Y. (2007). Role of IL-1 and potential therapies in multiple sclerosis. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 4(1), 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.ddstr.2007.08.006>
- Weinstock-Guttman, B., Zivadinov, R., Mahfooz, N., Carl, E., Drake, A., Schneider, J., ... Ramanathan, M. (2011). Serum lipid profiles are associated with disability and MRI outcomes in multiple sclerosis. *Journal of Neuroinflammation*, 8, 127. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-127>
- White, J. H. (2012). Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 13(1), 21–29. <https://doi.org/10.1007/s11154-011-9195-z>
- Zengin Karahan, S., Boz, C., Kilic, S., Can Usta, N., Ozmenoglu, M., Altunayoglu Cakmak, V., & Gazioglu, S. (2016). Lack of Association between Pulse Steroid Therapy and Bone Mineral Density in Patients with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis International*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/5794910>
- Zittermann, A., & Gummert, J. F. (2010). Nonclassical Vitamin D Action. *Nutrients*, 2(4), 408–425. <https://doi.org/10.3390/nu2040408>

9. ANEXOS

9.1 CRITERIOS DE McDONALD

Criterios de McDonald para el diagnóstico de la EM (Polman y cols., 2010).

| Manifestaciones clínicas | Datos adicionales |
|--|--|
| <i>≥2 episodios, evidencia clínica objetiva de ≥2 lesiones o de 1 lesión con evidencia histórica previa al episodio.</i> | Ninguno. |
| <i>≥2 episodios, evidencia clínica objetiva de 1 lesión.</i> | Diseminación en el espacio (DIS) por: ≥1 lesión T2 en por lo menos 2 de las 4 regiones típicas para EM en el SNC (periventricular, juxtacortical, infratentorial o médula espinal); o esperar un episodio clínico posterior que implique un sitio diferente del SNC. |
| <i>1 ataque, evidencia clínica objetiva de ≥2 lesiones.</i> | Diseminación en el tiempo (DIT) por: Presencia simultánea de lesiones potenciadas con gadolinio asintomáticas y lesiones no potenciadas; o nuevas lesiones T2 y/o potenciadas con gadolinio en el seguimiento con MRI, independiente del tiempo; o esperar un segundo episodio clínico. |
| <i>1 episodio, evidencia clínica objetiva de 1 lesión (Síndrome clínicamente aislado).</i> | Diseminación en tiempo y espacio por: Lesiones y evidencias tipo DIS y DIT. |
| <i>Progresión neurológica insidiosa sugerente de EM (PPMS).</i> | 1 año de progreso de la enfermedad (determinado de manera prospectiva o regresiva) además de 2 de los siguientes criterios: 1. Evidencia de DIS por ≥1 lesión T2 en regiones típicas de la EM. 2. Evidencia de DIS en la médula espinal por ≥2 lesiones T2. 3. Líquido cefalorraquídeo positivo para bandas oligoclonales o elevación de IgG. |

9.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO

El presente estudio se rige de acuerdo a lo establecido en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, de acuerdo a su última revisión por la 59° Asamblea General en Seúl, Corea en 2008. Ha sido aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro, en su sesión de Agosto de 2016.

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 ó 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. 192 12 00 Ext. 6235, en horario de 10:30am a 1:30pm, con la Dra. Adriana Jheny Rodríguez.

| | |
|---|--------------|
| 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 vitamina D en población local con Esclerosis Múltiple.

OBJETIVO.

Evaluar los niveles de vitamina D en población local con Esclerosis Múltiple.

PROCEDIMIENTOS.

1. Se canalizarán pacientes a pláticas informativas 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 los estudios a realizar, los riesgos, posibles molestias durante la realización de las pruebas y los beneficios que obtendrá 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. Se realizará una evaluación por densitometría mineral ósea en la Clínica de Nutrición de la Facultad de Ciencias Naturales, ubicada en Juriquilla.
6. Finalmente se brindará una fecha estimada para la entrega de resultados.

RIESGOS.

La obtención de la muestra es una técnica poco invasiva, sin embargo, 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. La evaluación por densitometría es indolora.

RESULTADOS.

Se le brindará al participante el informe de la investigación donde incluya sus características clínicas, el diagnóstico del especialista, además de los resultados de la evaluación de química sanguínea, los niveles de vitamina D, densitometría mineral ósea y nutrición.

BENEFICIOS.

Se realizarán estudios de composición corporal, química sanguínea de 8 elementos, densitometría ósea 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 alguna duda adicional que tengan. Estas evaluaciones serán de utilidad para identificar deficiencias en sus niveles de vitamina D que pueden estar relacionadas con distintas manifestaciones clínicas. En caso de presentar estas deficiencias se brindará orientación por parte de un especialista (Lic. en Nutrición) para mejorar sus hábitos alimenticios.

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 y usted a cambio recibirá información importante en relación a su salud.

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 los estudios.

Firma del participante y representante legal

Fecha

Firma del investigador

Fecha

9.3 HISTORIA CLÍNICA

Nombre: _____ Sexo: _____ Fecha: _____
 Teléfono: _____ Correo electrónico: _____
 Edad: _____ 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 heredo-familiares:

- ▶ ¿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?
- () Ninguno () Lupus () Leucemia
- () Artritis reumatoide () Hipotiroidismo () Linfoma de No-Hodgkin
- () Hipertiroidismo () Enfermedad de Crohn () Melanoma cáncer de piel

- | | | |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> Neuritis óptica | <input type="checkbox"/> Colitis ulcerativa | <input type="checkbox"/> No-melanoma cáncer de piel |
| <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus I | <input type="checkbox"/> Enfermedad celiaca | <input type="checkbox"/> Problemas renales |
| <input type="checkbox"/> Psoriasis | <input type="checkbox"/> Linfoma de Hodgkin | <input type="checkbox"/> Otros |

▶ ¿Tiene algún tipo de alergia? _____ ¿Cuál? _____

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

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Pérdida del equilibrio tumecimiento | <input type="checkbox"/> Espasmos Problemas de movilidad | <input type="checkbox"/> Debilidad en extremidades Parestiasis |
| <input type="checkbox"/> Problemas de coordinación y movimientos finos | <input type="checkbox"/> Embarque en extremidades | <input type="checkbox"/> Estreñimiento y escape de heces |
| <input type="checkbox"/> Disfunción sexual Incontinencia | <input type="checkbox"/> Necesidad frecuente de orinar Problemas visuales | <input type="checkbox"/> Urgencia intensa de orinar Hipertensión |
| <input type="checkbox"/> Mareos/pérdida de equilibrio | <input type="checkbox"/> Pérdida de la audición | <input type="checkbox"/> Problemas para hablar |
| <input type="checkbox"/> Problemas de concentración/memoria | <input type="checkbox"/> Dificultad para comenzar a orinar | <input type="checkbox"/> Problemas para masticar o deglutir |

▶ ¿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 _____ Estatura actual _____ IMC _____ ICC _____

5. Información para DEXA:

▶ ¿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?

9.4 CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA DE LA OMS (WHOQOL-BREF)

Este cuestionario sirve para conocer su opinión acerca de su calidad de vida, su salud y otras áreas de su vida. Por favor, conteste a todas las preguntas. Si no está seguro qué respuesta dar a una pregunta, escoja la que le parezca más apropiada. A veces, ésta puede ser su primera respuesta.

Tenga presente su modo de vivir, expectativas, placeres y preocupaciones. Le pedimos que piense en su vida durante las últimas dos semanas.

Por favor lea cada pregunta, valore sus sentimientos y haga un círculo en el número de la escala de cada pregunta que sea su mejor respuesta.

1. ¿Cómo puntuaría su calidad de vida?

| | | | | |
|---------|------|-----------|---------------|----------|
| Muy mal | Poco | Lo normal | Bastante Bien | Muy bien |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

2. ¿Cuán satisfecho está con su salud?

| | | | | |
|------------------|------|-----------|---------------------|----------------|
| Muy insatisfecho | Poco | Lo normal | Bastante satisfecho | Muy satisfecho |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Las siguientes preguntas hacen referencia a cuánto ha experimentado ciertos hechos en las últimas dos semanas

3. ¿Hasta qué punto piensa que el dolor (físico) le impide hacer lo que necesita?

| | | | | |
|------|---------|-----------|----------|----------------|
| Nada | Un poco | Lo normal | Bastante | Extremadamente |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

4. ¿Cuánto necesita de cualquier tratamiento médico para funcionar en su vida diaria?

| | | | | |
|------|---------|-----------|----------|----------------|
| Nada | Un poco | Lo normal | Bastante | Extremadamente |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

5. ¿Cuánto disfruta de la vida?

| | | | | |
|------|---------|-----------|----------|----------------|
| Nada | Un poco | Lo normal | Bastante | Extremadamente |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

6. ¿Hasta qué punto siente que su vida tiene sentido?

| | | | | |
|------|---------|-----------|----------|----------------|
| Nada | Un poco | Lo normal | Bastante | Extremadamente |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

7. ¿Cuál es su capacidad de concentración?

| | | | | |
|------|---------|-----------|----------|----------------|
| Nada | Un poco | Lo normal | Bastante | Extremadamente |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

8. ¿Cuánta seguridad siente en su vida diaria?

| | | | | |
|------|---------|-----------|----------|----------------|
| Nada | Un poco | Lo normal | Bastante | Extremadamente |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

9. ¿Cuán saludable es el ambiente físico a su alrededor?

| | | | | |
|------|---------|-----------|----------|----------------|
| Nada | Un poco | Lo normal | Bastante | Extremadamente |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Las siguientes preguntas hacen referencia a “cuan totalmente” usted experimenta o fue capaz de hacer ciertas cosas en las últimas dos semanas.

10. ¿Tiene energía suficiente para su vida diaria?

| | | | | |
|------|---------|----------|----------|------------|
| Nada | Un poco | Moderado | Bastante | Totalmente |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

11. ¿Es capaz de aceptar su apariencia física?

| | | | | |
|------|---------|----------|----------|------------|
| Nada | Un poco | Moderado | Bastante | Totalmente |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

12. ¿Tiene suficiente dinero para cubrir sus necesidades?

| | | | | |
|------|---------|----------|----------|------------|
| Nada | Un poco | Moderado | Bastante | Totalmente |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

13. ¿Qué disponible tiene la información que necesita en su vida diaria?

| | | | | |
|------|---------|----------|----------|------------|
| Nada | Un poco | Moderado | Bastante | Totalmente |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

14. ¿Hasta qué punto tiene oportunidad para realizar actividades de ocio?

| | | | | |
|------|---------|----------|----------|------------|
| Nada | Un poco | Moderado | Bastante | Totalmente |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

15. ¿Es capaz de desplazarse de un lugar a otro?

| | | | | |
|------|---------|-----------|----------|----------------|
| Nada | Un poco | Lo normal | Bastante | Extremadamente |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Las siguientes preguntas hacen referencia a “cuan satisfecho o bien” se ha sentido en varios aspectos de su vida en las últimas dos semanas.

16. ¿Cuán satisfecho está con su sueño?

| | | | | |
|------|------|-----------|---------------------|----------------|
| Nada | Poco | Lo normal | Bastante satisfecho | Muy satisfecho |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

17. ¿Cuán satisfecho está con su habilidad para realizar sus actividades de la vida diaria?

| | | | | |
|------|------|-----------|---------------------|----------------|
| Nada | Poco | Lo normal | Bastante satisfecho | Muy satisfecho |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

18. ¿Cuán satisfecho está con su capacidad de trabajo?

| | | | | |
|------|------|-----------|---------------------|----------------|
| Nada | Poco | Lo normal | Bastante satisfecho | Muy satisfecho |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

19. ¿Cuán satisfecho está de sí mismo?

| | | | | |
|------|------|-----------|---------------------|----------------|
| Nada | Poco | Lo normal | Bastante satisfecho | Muy satisfecho |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

20. ¿Cuán satisfecho está con sus relaciones personales?

| | | | | |
|------|------|-----------|---------------------|----------------|
| Nada | Poco | Lo normal | Bastante satisfecho | Muy satisfecho |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

21. ¿Cuán satisfecho está con su vida sexual?

| | | | | |
|------|------|-----------|---------------------|----------------|
| Nada | Poco | Lo normal | Bastante satisfecho | Muy satisfecho |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

22. ¿Cuán satisfecho está con el apoyo que obtiene de sus amigos?

| | | | | |
|------|------|-----------|---------------------|----------------|
| Nada | Poco | Lo normal | Bastante satisfecho | Muy satisfecho |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

23. ¿Cuán satisfecho está de las condiciones del lugar donde vive?

| | | | | |
|------|------|-----------|---------------------|----------------|
| Nada | Poco | Lo normal | Bastante satisfecho | Muy satisfecho |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

24. ¿Cuán satisfecho está con el acceso que tiene a los servicios sanitarios?

| | | | | |
|------|------|-----------|---------------------|----------------|
| Nada | Poco | Lo normal | Bastante satisfecho | Muy satisfecho |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

25. ¿Cuán satisfecho está con su transporte?

| | | | | |
|------|---------|-----------|----------|----------------|
| Nada | Un poco | Lo normal | Bastante | Extremadamente |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

La siguiente pregunta hace referencia a la frecuencia con que Ud. ha sentido o experimentado ciertos sentimientos en las últimas dos semanas.

26. ¿Con que frecuencia tiene sentimientos negativos, tales como tristeza, desesperanza, ansiedad, depresión?

| | | | | |
|-------|-----------|--------------|----------------|---------|
| Nunca | Raramente | Medianamente | Frecuentemente | Siempre |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

¡GRACIAS POR SU COLABORACIÓN!

9.5 INVENTARIO DE ESTRATEGIAS DE AFRONTAMIENTO

Este seguro de que responde a todas las frases y de que marca solo un numero en cada una de ellas. No hay respuestas correctas o incorrectas, solo se evalúa lo que usted hizo, pensó o sintió en ese momento

0= en absoluto 1= un poco 2=Bastante 3=Mucho 4=Totalmente

Este seguro de que responde a todas las frases y de que marca solo un numero en cada una de ellas. No hay respuestas correctas o incorrectas, solo se evalúa lo que usted hizo, pensó o sintió en ese momento

| | | | | | | |
|----|--|---|---|---|---|---|
| 1 | Luche para resolver el problema | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2 | Me culpe a mí mismo | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3 | Deje salir el sentimiento para reducir el estrés | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4 | Desee que la situación nunca hubiera empezado | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5 | Encontré a alguien que escucho mi problema | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6 | Repase el problema una y otra vez | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7 | No deje que me afectara; evite pensar en ello demasiado | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8 | Pase algún tiempo solo | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9 | Me esforcé para resolver los problemas de la situación | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10 | Me di cuenta que era personalmente de mis dificultades y me lo reproche | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11 | Expresé mis emociones, lo que sentía | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12 | Desee que la situación no existiera o que de alguna manera terminase | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13 | Hable con una persona de confianza | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14 | Cambie la forma en que veía la situación para que las cosas no parecieran tan malas | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15 | Trate de olvidar por completo el asunto | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16 | Evite estar con gente | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17 | Hice frente al problema | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18 | Me critique por lo ocurrido | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19 | Analice mis sentimientos y simplemente los deje salir | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20 | Desee no encontrarme nunca más en esa situación | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 21 | Deje que mis amigos me echaran una mano | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 22 | Me convencí de que las cosas no eran tan malas como parecían | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 23 | Quite importancia a la situación y no quise preocuparme mas | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 24 | Oculte lo que pensaba y sentía | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 25 | Supe lo que había que hacer, así que doble mis esfuerzos y trate con más ímpetu de hacer que las cosas funcionaran | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 26 | Me recrimine por permitir que esto ocurriera | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 27 | Deje desahogar mis emociones | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

| | | | | | | |
|----|--|---|---|---|---|---|
| 28 | Deseo poder cambiar lo que había ocurrido | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 29 | Pase algún tiempo con mis amigos | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 30 | Me pregunte que era realmente importante y descubrí que las cosas no estaban tan mal después de todo | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 31 | Me comporte como si nada hubiera pasado | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 32 | No deje que nadie sintiera como me sentía | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 33 | Mantuve mi postura y luche por lo que quería | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 34 | Fue un error mío, así que tenía que sufrir las consecuencias | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 35 | Mis sentimientos eran abrumadores y estallaron | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 36 | Me imagine que las cosas podrían ser diferentes | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 37 | Pedí consejo a un amigo o familiar que respeto | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 38 | Me fije en el lado bueno de las cosas | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 39 | Evite pensar o hacer nada | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 40 | Trate de ocultar mis sentimientos | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 41 | Me considere capaz de afrontar la situación | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

9.6 INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK (BDI-II)

Este cuestionario cuenta con 21 grupos de enunciados. Después de leer cuidadosamente los cuatro enunciados correspondientes a cada grupo, marque el número (0, 1, 2 o 3) con una "X" que se encuentre junto al enunciado de cada grupo que mejor describa la manera como usted se ha sentido durante la última semana, incluyendo el día de hoy. Si considera que dentro de un mismo grupo de enunciados, varios pueden aplicarse de la misma manera, circule cada uno de ellos. Asegúrese de leer todos los enunciados de cada grupo antes de elegir su respuesta.

- | | | |
|------|---|---|
| 1.- | 0 | No me siento triste. |
| | 1 | Me siento triste. |
| | 2 | Me siento triste todo el tiempo. |
| | 3 | Me siento tan triste o infeliz que no puedo soportarlo. |
| 2.- | 0 | No me encuentro particularmente desanimado con respecto a mi futuro. |
| | 1 | Me siento más desanimado que antes con respecto a mi futuro. |
| | 2 | No espero que las cosas me resulten bien. |
| | 3 | Siento que mi futuro no tiene esperanza y que seguirá empeorando. |
| 3.- | 0 | No me siento como un fracasado. |
| | 1 | Siento que he fracasado más de lo que debería. |
| | 2 | Cuando veo mi vida hacia atrás, lo único que puedo ver son muchos fracasos. |
| | 3 | Siento que como persona soy un fracaso total. |
| 4.- | 0 | Obtengo tanto placer como siempre de las cosas que me gustan. |
| | 1 | No disfruto tanto de las cosas como antes. |
| | 2 | Obtengo muy poco placer de las cosas que solía disfrutar. |
| | 3 | Siento que como persona soy un fracaso total. |
| 5.- | 0 | No me siento particularmente culpable. |
| | 1 | Me siento culpable con respecto a muchas cosas que he hecho o debía hacer. |
| | 2 | Me siento bastante culpable casi todo el tiempo. |
| | 3 | Me siento culpable todo el tiempo. |
| 6.- | 0 | No siento que esté siendo castigado. |
| | 1 | Siento que tal vez seré castigado. |
| | 2 | Espero ser castigado. |
| | 3 | Siento que estoy siendo castigado. |
| 7.- | 0 | Me siento igual que siempre acerca de mi mismo. |
| | 1 | He perdido confianza en mi mismo. |
| | 2 | Estoy desilusionado de mí. |
| | 3 | No me agrado. |
| 8.- | 0 | No me critico ni me culpo más de lo usual. |
| | 1 | Soy más crítico de mi mismo de lo que solía ser. |
| | 2 | Me critico por todas mis fallas y errores. |
| | 3 | Me culpo por todo lo malo que sucede. |
| 9.- | 0 | No tengo ningún pensamiento acerca de matarme. |
| | 1 | Tengo pensamientos acerca de matarme, pero no los llevaría a cabo. |
| | 2 | Me gustaría matarme. |
| | 3 | Me mataría si tuviera la oportunidad. |
| 10.- | 0 | No lloro más de lo usual. |
| | 1 | Ahora lloro más que antes. |
| | 2 | Ahora lloro por cualquier cosa. |
| | 3 | Siento ganas de llorar pero no puedo. |
| 11.- | 0 | No me siento más tenso que lo usual. |
| | 1 | Me siento más inquieto o tenso que lo usual. |
| | 2 | Estoy tan inquieto o agitado que me cuesta trabajo quedarme quieto. |
| | 3 | Estoy tan inquieto o agitado que tengo que estar moviéndome o haciendo algo constantemente. |
| 12.- | 0 | No he perdido interés en otras personas o actividades. |

- 1 Ahora me encuentro menos interesado que antes en otras personas o actividades.
 2 He perdido la mayor parte de mi interés en otras personas o actividades.
 3 Me resulta difícil interesarme en cualquier cosa.
- 13.- 0 Puedo tomar decisiones casi tan bien como siempre.
 1 Me resulta más difícil tomar decisiones ahora que antes.
 2 Ahora tengo mucha mayor dificultad para tomar decisiones que antes.
 3 Me cuesta trabajo tomar cualquier decisión.
- 14.- 0 No me siento devaluado.
 1 No me siento tan valioso o útil como antes.
 2 Me siento menos valioso comparado con otros.
 3 Me siento francamente devaluado.
- 15.- 0 Tengo tanta energía como siempre.
 1 Tengo menos energía de la que solía tener.
 2 No tengo suficiente energía para hacer gran cosa.
 3 No tengo suficiente energía para hacer nada.
- 16.- 0 No he experimentado ningún cambio en mi patrón de sueño.
 1a Duermo más de lo usual.
 1b Duermo menos de lo usual.
 2a Duermo mucho más de lo usual.
 2b Duermo mucho menos de lo usual.
 3a Duermo la mayor parte del día.
 3b Me despierto 1 o 2 horas más temprano y no me puedo volver a dormir.
- 17.- 0 No estoy más irritable de lo usual.
 1 Estoy más irritable de lo usual.
 2 Estoy mucho más irritable de lo usual.
 3 Estoy irritable todo el tiempo.
- 18.- 0 No he sentido ningún cambio en mi apetito.
 1a Mi apetito es menor que lo usual.
 1b Mi apetito es mayor que lo usual.
 2a Mi apetito es mucho menor que antes.
 2b Mi apetito es mucho mayor que antes.
 3a No tengo nada de apetito.
 3b Tengo ganas de comer todo el tiempo.
- 19.- 0 Puedo concentrarme tan bien como siempre.
 1 No puedo concentrarme tan bien como siempre.
 2 Me resulta difícil concentrarme en algo durante mucho tiempo.
 3 No puedo concentrarme en nada.
- 20.- 0 No estoy más cansado o fatigado que lo usual.
 1 Me canso o fatigo más fácilmente que antes.
 2 Estoy demasiado cansado o fatigado para hacer cosas que solía hacer.
 3 Estoy demasiado cansado o fatigado para hacer la mayor parte de las cosas que solía hacer.
- 21.- 0 No he notado ningún cambio reciente en mi interés en el sexo.
 1 Me encuentro menos interesado en el sexo que antes.
 2 Me encuentro mucho menos interesado en el sexo ahora.
 3 He perdido completamente el interés en el sexo.

PUNTAJE: _____

9.7 INVENTARIO DE ANSIEDAD DE BECK (BAI)

En el cuestionario hay una lista de síntomas comunes de la ansiedad. Lea cada uno de los ítems atentamente, e indique cuanto le ha afectado en la última semana incluyendo hoy:

| | | En absoluto | Levemente | Moderadamente | Severamente |
|----|--|--------------------|------------------|----------------------|--------------------|
| 1 | Torpe o entumecido | | | | |
| 2 | Acalorado | | | | |
| 3 | Con temblor en las piernas | | | | |
| 4 | Incapaz de relajarse | | | | |
| 5 | Con temor a que ocurra lo peor | | | | |
| 6 | Mareado, o que se le va la cabeza | | | | |
| 7 | Con latidos del corazón fuertes y acelerados | | | | |
| 8 | Inestable | | | | |
| 9 | Atemorizado o asustado | | | | |
| 10 | Nervioso | | | | |
| 11 | Con sensación de bloqueo | | | | |
| 12 | Con temblores en las manos | | | | |
| 13 | Inquieto, inseguro | | | | |
| 14 | Con miedo a perder el control | | | | |
| 15 | Con sensación de ahogo | | | | |
| 16 | Con temor a morir | | | | |
| 17 | Con miedo | | | | |
| 18 | Con problemas digestivos | | | | |
| 19 | Con desvanecimientos | | | | |
| 20 | Con rubor facial | | | | |
| 21 | Con sudores, fríos o calientes | | | | |

9.8 CUESTIONARIO DE APOYO SOCIAL FUNCIONAL DUKE-UNC-11

Instrucciones: En la siguiente lista se muestran algunas cosas que las demás personas hacen por nosotros y nos proporcionan. Elija para cada una la respuesta que mejor refiere la situación según la escala

| | Mucho menos de lo que deseo | Mucho de lo que deseo | Ni mucho ni poco | Casi como deseo | Tanto como deseo |
|--|-----------------------------|-----------------------|------------------|-----------------|------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1. Recibo de mis amigos y familiares | | | | | |
| 2. Recibo ayuda de los asuntos relacionados en mi casa | | | | | |
| 3. Recibo elogios y reconocimientos cuando hago bien en mi trabajo | | | | | |
| 4. Cuento con personas que se preocupan de lo que me sucede | | | | | |
| 5. Recibo amor y afecto | | | | | |
| 6. Tengo la posibilidad de hablar con alguien mis problemas en el trabajo o en la casa | | | | | |
| 7. Tengo la posibilidad de hablar con alguien mis problemas personales o familiares | | | | | |
| 8. Tengo la posibilidad de hablar con alguien mis problemas económicos | | | | | |
| 9. Recibo invitaciones para distraerme y salir con otras personas | | | | | |
| 10. Recibo consejos útiles cuando me ocurre algún acontecimiento importante en mi vida | | | | | |
| 11. Recibo ayuda cuando estoy enfermo en cama | | | | | |
| Puntuación total | | | | | |

9.9 PRUEBA DE FUNCIONAMIENTO FAMILIAR (FF-SIL)

De acuerdo a lo que usted piensa sobre lo que sucede en su familia lea las siguientes preguntas y coloque una X en uno de los cuadros que van de casi nunca a casi siempre, tomando en cuenta lo que generalmente sucede.

| | | Casi nunca | Pocas veces | A veces | Muchas veces | Casi siempre |
|----|--|------------|-------------|---------|--------------|--------------|
| 1 | Se toman decisiones para cosas importantes de la familia | | | | | |
| 2 | En mi casa predomina la armonía | | | | | |
| 3 | En mi casa cada uno cumple sus responsabilidades | | | | | |
| 4 | Las manifestaciones de cariño forman parte de nuestra vida cotidiana | | | | | |
| 5 | Nos expresamos sin insinuaciones, de forma clara y directa | | | | | |
| 6 | Podemos aceptar los defectos de los demás y sobrellevarlos | | | | | |
| 7 | Tomamos en consideración las experiencias de otras familias ante situaciones difíciles | | | | | |
| 8 | Cuando alguno de la familia tiene un problema, los demás lo ayudan | | | | | |
| 9 | Se distribuyen las tareas de forma que nadie esté sobrecargado | | | | | |
| 10 | Las costumbres familiares pueden modificarse ante determinadas situaciones | | | | | |
| 11 | Podemos conversar diversos temas sin temor | | | | | |
| 12 | Ante una situación familiar difícil, somos capaces de buscar ayuda en otras personas | | | | | |
| 13 | Los intereses y necesidades de cada cual son respetados por el núcleo familiar | | | | | |
| 14 | Nos demostramos el cariño que nos tenemos | | | | | |

Puntaje total: _____

9.10 ESCALA DE SEVERIDAD DE LA FATIGA (FSS)

De acuerdo a lo que usted siente con respecto a su vida diaria durante la última semana, lea las siguientes preguntas y coloque una X en el cuadro que coincida con su sentir.

| Durante la semana pasada he encontrado que: | | Completamente en desacuerdo | | | Ni de acuerdo ni en desacuerdo | | | Completamente de acuerdo |
|---|---|-----------------------------|---|---|--------------------------------|---|---|--------------------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 1 | Mi motivación es menor cuando estoy fatigado | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 2 | El ejercicio me hace que este fatigado | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 3 | Me fatigo fácilmente | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 4 | La fatiga interfiere en mi funcionamiento físico | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 5 | La fatiga me causa problemas frecuentemente | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 6 | La fatiga me impide un funcionamiento físico prolongado | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 7 | La fatiga interfiere en llevar a cabo algunas labores y responsabilidades | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 8 | La fatiga está entre uno de los síntomas que más me invalidan | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 9 | La fatiga interfiere en mi trabajo, familia y vida social | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

Puntaje total: _____

9.11 CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN DE DISCAPACIDAD DE LA OMS (WHODAS)



WHODAS 2.0

CUESTIONARIO PARA LA EVALUACIÓN DE LA
DISCAPACIDAD DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL
DE LA SALUD 2.0

36

Auto

Versión de 36-preguntas, auto-administrable

Este cuestionario incluye preguntas sobre las dificultades debido a condiciones de salud. Condición de salud se refiere a una enfermedad u otros problemas de salud de corta o larga duración, lesiones, problemas mentales o emocionales y problemas relacionados con el uso del alcohol o drogas. Piense en los últimos 30 días y responda estas preguntas considerando cuánta dificultad ha tenido al llevar a cabo las siguientes actividades. Para cada pregunta, por favor circule sólo una respuesta.

| En los últimos 30 días, ¿cuánta dificultad ha tenido para: | | | | | | |
|--|---|---------|------|----------|--------|--------------------------|
| Comprensión y Comunicación | | | | | | |
| D1.1 | <u>Concentrarse</u> en hacer algo durante diez minutos? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| D1.2 | <u>Recordar</u> las cosas importantes que tiene que hacer? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| D1.3 | <u>Analizar y encontrar soluciones a los problemas</u> de la vida cotidiana? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| D1.4 | <u>Aprender una nueva tarea</u> , por ejemplo, aprender cómo llegar a un nuevo lugar? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| D1.5 | <u>Entender en general</u> lo que dice la gente? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| D1.6 | <u>Comenzar y mantener una conversación</u> ? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| Movilidad | | | | | | |
| D2.1 | <u>Estar de pie</u> por largos períodos de tiempo, como por ejemplo 30 minutos? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| D2.2 | <u>Pararse</u> luego de estar sentado? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| D2.3 | <u>Moverse adentro de su hogar</u> ? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| D2.4 | <u>Salir de su hogar</u> ? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| D2.5 | <u>Caminar una larga distancia</u> , como un kilómetro [o equivalente]? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |

Por favor continúe con la página siguiente...



WHODAS 2.0

36

Auto

CUESTIONARIO PARA LA EVALUACIÓN DE LA DISCAPACIDAD DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD 2.0

| En los últimos 30 días, ¿cuánta dificultad ha tenido para: | | | | | | |
|--|---|---------|------|----------|--------|--------------------------|
| Cuidado Personal | | | | | | |
| D3.1 | Lavarse todo el cuerpo? (bañarse) | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| D3.2 | Vestirse? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| D3.3 | Comer? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| D3.4 | Quedarse solo/a durante unos días? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| Relacionarse con otras personas | | | | | | |
| D4.2 | Relacionarse con personas que no conoce? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| D4.3 | Mantener una amistad? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| D4.4 | Llevarse bien con personas cercanas? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| D4.5 | Hacer nuevos amigos? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| D4.6 | Realizar actividades sexuales? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| Actividades de la vida diaria | | | | | | |
| D5.1 | Ocuparse de sus responsabilidades domésticas? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| D5.2 | Realizar bien sus tareas domésticas más importantes? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| D5.3 | Terminar todo el trabajo doméstico que necesitaba realizar? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| D5.4 | Terminar las tareas domésticas tan rápido como era necesario? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |

Por favor continúe con la página siguiente...



WHODAS 2.0

CUESTIONARIO PARA LA EVALUACIÓN DE LA DISCAPACIDAD DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD 2.0

36

Auto

Si trabaja (remunerado, no remunerado, autónomo) o va a la escuela, complete las preguntas D5.5-D5.8. De lo contrario, vaya a D6.1.

| Debido a su condición de salud, en los últimos <u>30 días</u> , ¿cuánta <u>dificultad</u> ha tenido para: | | | | | | |
|---|--|---------|------|----------|--------|---------------------------|
| D5.5 | Llevar a cabo su trabajo diario o las actividades escolares diarias? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| D5.6 | Realizar bien las tareas más importantes de su trabajo o de la escuela? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| D5.7 | Terminar todo el trabajo que necesitaba realizar? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| D5.8 | Terminar su trabajo tan rápido como era necesario? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/no puede hacerlo |
| Participación en la sociedad | | | | | | |
| En los últimos <u>30 días</u> : | | | | | | |
| D6.1 | ¿Cuánta dificultad ha tenido para participar en actividades de su comunidad (por ejemplo, festividades, actividades religiosas o de otro tipo) de la misma forma que cualquier otra persona? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/ no puede hacerlo |
| D6.2 | ¿Cuánta dificultad ha tenido debido a barreras u obstáculos existentes en el mundo que lo rodea? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/ no puede hacerlo |
| D6.3 | ¿Cuánta dificultad ha tenido para vivir con dignidad debido a las actitudes y acciones de otras personas? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/ no puede hacerlo |
| D6.4 | ¿Cuánto tiempo dedicó usted a su condición de salud o a sus consecuencias? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/ no puede hacerlo |
| D6.5 | ¿Cuánto ha sido afectado emocionalmente por su condición de salud? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/ no puede hacerlo |
| D6.6 | ¿Qué impacto económico ha tenido para usted o para su familia su condición de salud? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/ no puede hacerlo |
| D6.7 | ¿Cuánta dificultad ha tenido su familia debido a sus problemas de salud? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/ no puede hacerlo |
| D6.8 | ¿Cuánta dificultad ha tenido para realizar por sí mismo(a) cosas que le ayuden a relajarse o disfrutar? | Ninguna | Leve | Moderada | Severa | Extrema/ no puede hacerlo |

Por favor continúe con la página siguiente...



WHODAS 2.0

CUESTIONARIO PARA LA EVALUACIÓN DE LA
DISCAPACIDAD DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL
DE LA SALUD 2.0

36

Auto

| | | |
|----|---|--------------------------------|
| H1 | En general, en los últimos 30 días, ¿durante cuántos días ha tenido estas dificultades? | <i>Anote el número de días</i> |
| H2 | En los últimos 30 días, ¿cuántos días no pudo realizar nada de sus actividades habituales o su trabajo debido a una condición de salud? | <i>Anote el número de días</i> |
| H3 | En los últimos 30 días, sin contar los días en los que no pudo realizar nada de sus actividades habituales, ¿cuántos días tuvo que recortar o reducir sus actividades habituales o su trabajo por una condición de salud? | <i>Anote el número de días</i> |

Con esto concluye nuestra entrevista.

Muchas gracias por su participación.

9.12 INTERPRETACIÓN DE DOMINIOS WHOQOL-BREF

| DATOS CRUDOS | DOMINIO 1 | DOMINIO 2 | DOMINIO 3 | DOMINIO 4 |
|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 3 | - | - | 0 | - |
| 4 | - | - | 6 | - |
| 5 | - | - | 19 | - |
| 6 | - | - | 25 | - |
| 7 | 0 | - | 31 | - |
| 8 | 6 | - | 44 | 0 |
| 9 | 6 | - | 50 | 6 |
| 10 | 13 | - | 56 | 6 |
| 11 | 13 | - | 69 | 13 |
| 12 | 19 | 25 | 75 | 13 |
| 13 | 19 | 31 | 81 | 19 |
| 14 | 25 | 31 | 94 | 19 |
| 15 | 31 | 38 | 100 | 25 |
| 16 | 31 | 44 | - | 25 |
| 17 | 38 | 44 | - | 31 |
| 18 | 38 | 50 | - | 31 |
| 19 | 44 | 56 | - | 38 |
| 20 | 44 | 56 | - | 38 |
| 21 | 50 | 63 | - | 44 |
| 22 | 56 | 69 | - | 44 |
| 23 | 56 | 69 | - | 50 |
| 24 | 63 | 75 | - | 50 |
| 25 | 63 | 81 | - | 56 |
| 26 | 69 | 81 | - | 56 |
| 27 | 69 | 88 | - | 63 |
| 28 | 75 | 94 | - | 63 |
| 29 | 81 | 94 | - | 69 |
| 30 | 81 | 100 | - | 69 |
| 31 | 88 | - | - | 75 |
| 32 | 88 | - | - | 75 |
| 33 | 94 | - | - | 81 |
| 34 | 94 | - | - | 81 |
| 35 | 100 | - | - | 88 |
| 36 | - | - | - | 88 |
| 37 | - | - | - | 94 |
| 38 | - | - | - | 94 |
| 39 | - | - | - | 100 |
| 40 | - | - | - | 100 |