

El Perfil Epidemiológico y Clínico de la Esclerosis Múltiple en el Ecuador.

The Clinical And Epidemiological Profile Of Multiple Sclerosis In Ecuador.

Edgar Patricio Correa-Díaz,¹ Elisa Carolina Jácome-Sánchez,¹ Germaine Eleanor Torres Herrán,¹ María Eugenia Buestán Zumba,¹ María José Altamirano-Brito,¹ Francisco José Caiza-Zambrano,¹ Andrés Damián Ortega Heredia,¹ Verónica Tatiana Sánchez Cedillo,¹ Roberto J Rodríguez-Díaz,² Joyce Antonella Jiménez Zambrano,³ María Ariana García-Castillo¹

Resumen

En el Ecuador ha habido un importante incremento en el número de publicaciones sobre Esclerosis Múltiple (EM) en los últimos años. Este interés por conocer el comportamiento clínico y epidemiológico de la enfermedad nos ha permitido establecer semejanzas y diferencias con otras cohortes de pacientes con EM que provienen de regiones en donde la prevalencia de la enfermedad es alta. El Ecuador sigue siendo un país de baja prevalencia, los estudios han demostrado que la misma fluctúa entre 3 a 5 casos por 100.000 habitantes. El comportamiento epidemiológico es muy similar a la de cohortes europeas por ejemplo el sexo femenino es el principalmente afectado. Sin embargo, el comportamiento clínico difiere en lo que respecta a deterioro cognitivo, fatiga siendo éstos menos frecuentes. Aún se desconoce el impacto de la vitamina D en nuestros pacientes debido a que, solo un estudio ha sido llevado a cabo. Al parecer, existe una alta prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en los pacientes ecuatorianos pero no se traduce en un incremento de prevalencia o discapacidad como ocurre en poblaciones europeas. A pesar de que tenemos una mejor comprensión de la enfermedad en el país, más estudios son necesarios y es imperativo incluir a todos los pacientes ecuatorianos con esclerosis múltiple con el fin de mejorar nuestro conocimiento sobre el comportamiento de esta patología en nuestra región.

Palabras clave: Ecuador, Esclerosis Múltiple, prevalencia, deterioro cognitivo, fatiga, vitamina D.

Summary

In recent years, the number of publications on Multiple Sclerosis (MS) from Ecuador has seen a significant increase. As a result, the research on the clinical and epidemiological behaviour of the disease has allowed us to make comparisons with other cohorts of patients with MS that come from regions where the prevalence of the disease is high. Nevertheless, Ecuador is still a country in which the prevalence of MS is low with a prevalence that fluctuates between 3 to 5 cases per 100,000 inhabitants. The epidemiological behaviour of MS is very similar to that of european cohorts, for example female patients are the most affected. However, the clinical behaviour of multiple sclerosis differs in terms of cognitive impairment and fatigue being less frequent. The impact of vitamin D on patients with MS is still unknown as only one study has been carried out. This study show that there is a high prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in ecuadorian patients, but this does not translate into an increase in prevalence or disability as it does in european populations. Although we have a better understanding of the disease in the country, more studies are necessary, and it is imperative that all ecuadorian patients with MS be included in future studies in order to improve our knowledge about the behaviour of this disease in our region.

Keywords: Ecuador, Multiple Sclerosis, prevalence, cognitive impairment, fatigue, vitamin D.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 2, 2019

Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante crónica del sistema nervioso central (SNC), la cual se caracteriza por la presencia de pérdida de mielina y daño axonal, cuya etiología es aún desconocida.¹⁻³ Esta patología fue descrita por Charcot en

el año 1868⁴ mientras que en el Ecuador, pacientes y neurólogos recuerdan anecdóticamente que en la década del 80' y 90' la EM era considerada una enfermedad caucásica no existente en nuestro medio. Además se debe considerar que los primeros equipos de imagen por resonancia magnética cerebral (IRM) llegaron al Ecuador hace 25 años aproxi-

¹Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador

²Hospital Teodoro Maldonado Carbo, Guayaquil, Ecuador

³Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

Correspondencia

MD. MSc. Edgar Patricio Correa-Díaz

Neurólogo/Neuroinmunólogo.

Servicio de Neurología. Hospital Carlos Andrade Marín. Quito.

Universidad Central del Ecuador. Quito

Avenida 18 de Septiembre y Ayacucho.

E-mail: patocorrea2010@yahoo.com

madamente por lo tanto, el diagnóstico de EM era un real desafío considerando que la IRM tiene un rol crucial en el diagnóstico.⁵ El primer reporte de la presencia de EM en el Ecuador data del año 2008,⁶ desde entonces y hasta el año 2015 dos estudios epidemiológicos adicionales habían sido descritos.^{7,8} Sin embargo, en los últimos 4 años ha habido un considerable incremento en el número de publicaciones sobre esta patología, por ese motivo, la presente revisión tiene por objeto el dar a conocer al lector la información publicada sobre esta patología en el país ya sea a través de artículos científicos, posters y presentaciones orales.

Epidemiología de la EM en el Ecuador

El primer reporte sobre prevalencia de EM fue publicado en el año 2008, en el cual se identificaron a 159 pacientes de las 3 principales ciudades del Ecuador. Los pacientes incluidos fueron procedentes de centros privados en un 56%, de la Fundación Ecuatoriana de EM en 23.9%, de hospitales del Ministerio de Salud Pública (MSP) en 3.8%, hospitales de la seguridad social en un 13.2% y de la Junta de Beneficencia de Guayaquil en un 2.5%. Este estudio demostró que en Quito la prevalencia de EM fue de 5.05/100.000 habitantes (IC del 95%, 4.03-6.03), seguido de Guayaquil con 2.26/100.000 habitantes (IC del 95%, 1.62-2.91) y Cuenca con 0.75/100.000 habitantes (IC del 95%, 0.024-0.175).⁷ Este estudio demostró que Ecuador era un país de baja prevalencia.

En los últimos años los hospitales de tercer nivel del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) y del MSP han tomado un rol protagónico en el tratamiento de la EM debido a la adquisición de agentes modificadores de la enfermedad (AME) lo que ha permitido que los pacientes con EM acudan a estos centros de referencia. En tal virtud, en Quito se realizó un nuevo estudio epidemiológico para estimar una nueva prevalencia de la enfermedad. En este estudio se tomó en cuenta a los pacientes provenientes de los hospitales Carlos Andrade Marín, Eugenio Espejo y Militar de la ciudad de Quito, se incluyeron a pacientes que habían nacido o vivido en Quito por al menos un año. Los pacientes provenientes de otras ciudades fueron excluidos. Se identificó un total de 101 pacientes con EM, la prevalencia estimada fue de 4.51/100.000 habitantes (IC 95%, 3.63-5.39). La edad promedio de los pacientes fue de 41.85 años (DE +/- 12.38), el 66% de los casos fueron mujeres, la proporción entre mujeres y hombres fue de 2:1.⁹

En el año 2016, un nuevo estudio epidemiológico en Cuenca fue llevada a cabo con el fin de establecer una nueva prevalencia en esta ciudad. El estudio incluyó a pacientes provenientes de instituciones de tercer nivel tales como el hospital Vicente Corral Moscoso y José Carrasco (hospitales públicos); hospitales privados tales como Del Río, Hospital Santa Ana y Hospital Monte Sinaí. Se identificaron 23 pacientes con EM, se estimó una prevalencia de 3.88/100.000 habitantes (IC 95%, 2,29-5,47). La edad pro-

medio fue de 37.22 años (DE +/- 12.42), 61% eran mujeres con una proporción mujer/hombre de 1.5:1.¹⁰

En el litoral ecuatoriano un estudio observacional de pacientes con EM provenientes del Hospital Regional Teodoro Maldonado Carbo de la ciudad de Guayaquil incluyó a pacientes que cumplieron los criterios de Poser 1983 y McDonald 2010. Un total de 45 pacientes fueron identificados, 58% de los pacientes eran del sexo femenino. La proporción mujer/hombre fue de 1.4:1.⁸

Estos estudios demostraron que la prevalencia de EM es baja en el Ecuador. En relación a la prevalencia estimada en la ciudad de Cuenca por Abad et al., en el año 2016 se evidenció un incremento en la prevalencia de EM de 0.5 a 3.88 casos por 100.000 habitantes, esto puede explicarse por un mayor conocimiento de la enfermedad por parte de los neurólogos en esa ciudad junto con la disponibilidad de IRM.^{7,10} mientras que, en Quito la estimación de la prevalencia fue muy similar y puede estar explicado por diferencias en la metodología empleada para la estimación de prevalencia en los dos estudios.^{7,9}

El estudio de Abad et al., demostraba la prevalencia de EM en 3 ciudades del Ecuador, es decir, se desconocía si existían pacientes con EM en otras ciudades del país. Por este motivo, Correa et al., en el año 2018 realizaron un estudio epidemiológico en pacientes provenientes de la región andina, el objetivo era conocer el comportamiento epidemiológico de la EM en esta región. Se identificó un total a 157 pacientes, que nacieron o vivieron al menos un año en la región andina.¹¹ Este estudio demostró que la tasa más alta de casos con diagnóstico de EM fue para la provincia de Pichincha (4,49/100.000 habitantes) y Azuay (4,08/100.000 habitantes), notamos que de acuerdo a la información proporcionada por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), estas provincias son las que tienen una mayor concentración de población caucásica y mestiza. Por el contrario, en aquellas provincias en donde aumenta la concentración de la población amerindia, y la población blanca disminuye, el número de casos de EM también disminuyó como fue el caso de las provincias de Tungurahua (0,97/100.000 habitantes), Cañar (1,68/100.000 habitantes), Carchi (1,55/100.000 habitantes), Cotopaxi (0,64/100.000 habitantes) y Bolívar (0,75/100.000 habitantes) (Figura 1). Adicionalmente, se encontró que los pacientes con EM vivían en ciudades urbanas en donde la población es mestiza principalmente (Figura 2). Finalmente, el 25% de los pacientes con EM fueron descendientes en segundo y tercer grado de migrantes europeos, no se identificaron indígenas con EM.³

En conclusión, podemos decir que en contraste con lo que sucede en poblaciones europeas o norteamericanas en donde las prevalencias de EM superan los 100 casos por 100.000 habitantes, Ecuador continúa siendo un país de baja prevalencia. El sexo femenino y la población adulta joven fueron los más afectados. Existe una distribución

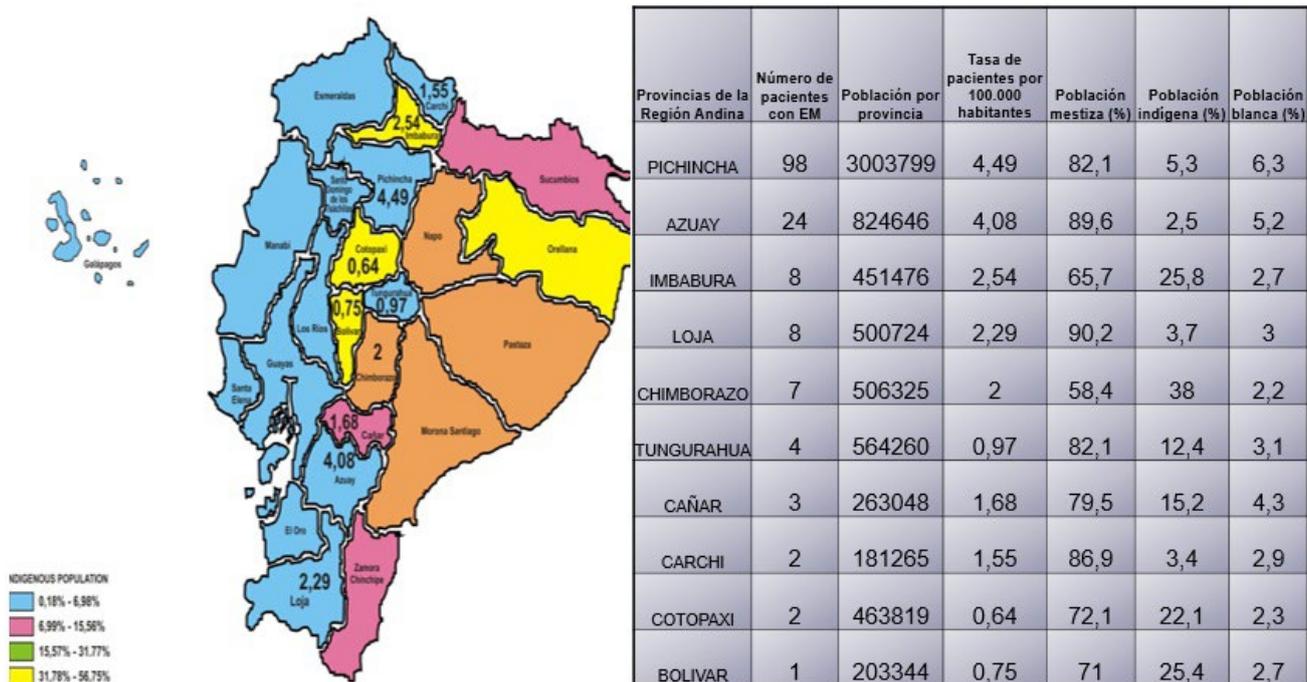


Figura 1. Este gráfico demuestra la tasa de casos con diagnóstico de EM por provincia y por cada 100.000 habitantes, se puede apreciar que el mayor número de casos de EM se concentra en las provincias de Pichincha y Cuenca coincidentemente son provincias en las cuales el porcentaje de población mestiza y blanca es mayor en relación a otras provincias.
Elaborado por Edgar Correa

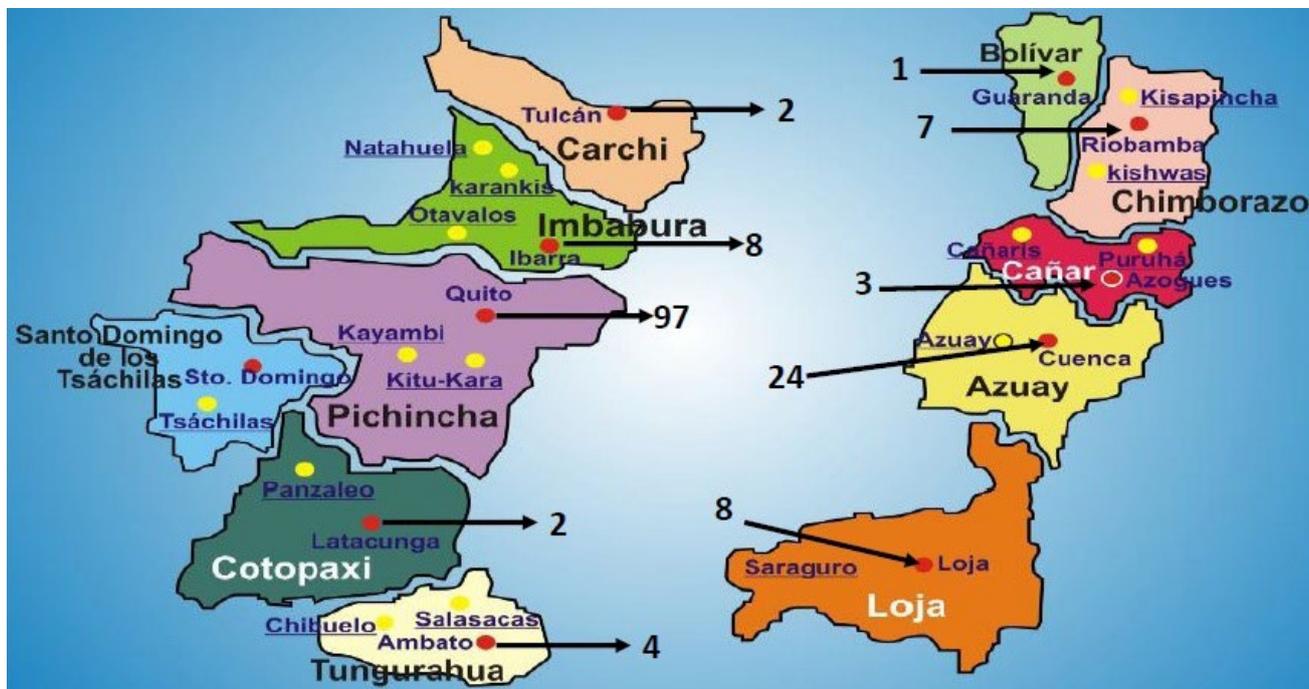


Figura 2. Este gráfico demuestra que los pacientes con EM de la región andina provienen de ciudades en donde la población es mestiza. No se identificaron pacientes con EM de ciudades indígenas.
Elaborado por Edgar Correa

heterogénea de los pacientes con EM en la región andina, la mayoría de los pacientes provienen de las ciudades de Quito y Cuenca.

Fenotipos de EM en la población ecuatoriana

La EM se caracteriza por tener un curso impredecible y una presentación clínica heterogénea.¹² Por lo tanto, el pilar del diagnóstico se basa en la historia clínica que conjuntamente con los estudios de imagen y laboratorio, permitirán su diagnóstico. La aplicación de los criterios de diagnóstico McDonald 2017 a pacientes en quienes se sospecha de la enfermedad conllevará a un diagnóstico más temprano y oportuno.⁵

En la actualidad se han descrito los siguientes fenotipos clínicos: EM remitente recurrente (EMRR), caracterizada por recaídas con estabilidad de la discapacidad neurológica entre episodios. EM secundaria progresiva (EMSP), caracterizada por tener un patrón remitente-recurrente al inicio de la enfermedad, seguido de un cuadro clínico progresivo (definido como el constante aumento de la discapacidad neurológica, independientemente de las recaídas) y finalmente la EM primaria progresiva (EMPP) que se caracteriza por tener un patrón progresivo desde el inicio de la enfermedad.^{5,13}

El síndrome clínico aislado (SCA) y el síndrome radiológico aislado (SRA) no se describen como parte de los fenotipos de la EM. Sin embargo, se sabe que aproximadamente el 80% de los pacientes con SCA y hallazgos anormales en IRM cerebral tendrán un segundo episodio, por lo tanto, el SCA podría ser el inicio de una EM clínicamente establecida.¹² Los pacientes con SRA tienen mayor riesgo de desarrollar síntomas clínicos de la enfermedad o presentar otras alteraciones en la IRM a lo largo del tiempo.¹⁴ A nivel mundial, la EMRR es la presentación clínica más frecuente (85% de los casos), mientras que EMPP afecta al 15% de los pacientes.^{14,15}

Los estudios sobre la historia natural de la enfermedad han permitido identificar ciertos fenotipos clínicos, uno de ellos es la llamada EM benigna (EMB) en la cual, el paciente mantiene una discapacidad mínima o nula medido a través de la escala expandida de discapacidad (EDSS por sus siglas en inglés) inferior a 3 por más de 10 años. Por otro lado, tenemos la llamada EM maligna (EMM), caracterizada por provocar una discapacidad importante (EDSS >6) de forma temprana (dentro de los cinco años desde el inicio de los síntomas).^{16,17} La prevalencia de estas entidades aún no ha sido establecida y las definiciones de benigna o maligna aún son temas de discusión. Sin embargo, se estima que la EMB puede presentarse en 15 al 20% de los pacientes, mientras que la EMM puede identificarse en el 5,5% de los casos.^{18,19}

En el Ecuador, Abad et al., fueron los primeros en describir las formas clínicas de la enfermedad,⁶ en su estudio que incluyó a 153 pacientes con diagnóstico de EM de las ciudades de Quito, Guayaquil y Cuenca encontraron que el fenotipo

EMRR fue el más frecuente (71.3% de casos), seguida por EMSP 15,38% y EMPP 4,89%. En el análisis por ciudades, se pudo evidenciar que en Quito y Guayaquil la forma de EMRR fue la más frecuente (66% y 84.4% respectivamente). Por lo tanto, se mantuvo la tendencia reportada a nivel mundial, lo cual no ocurrió en Cuenca ya que EMRR estuvo presente en un 50% de los casos, probablemente por haber incluido una población muy pequeña (5 pacientes).⁷

Un estudio observacional publicado en el año 2016 que incluyó a 102 pacientes con diagnóstico de EM en la ciudad de Quito (según criterios de McDonald 2010), demostró que el 89% de los pacientes tenía EMRR, 2% EMSP y el 1% PPMS, el 8% restante cumplieron criterios de SCA.²⁰ En el estudio de prevalencia de EM en la ciudad de Cuenca, la EMRR fue el fenotipo más frecuente con 78.3% de los casos, seguida de EMPP en 8.7% y EMSP en 4.3%, el 8,7% restante fueron pacientes con SCA.¹¹ En cuanto a la historia natural de la enfermedad, los estudios realizados en nuestro país describen que 14,1% de los pacientes presentaron una EMB, mientras que 4,5% de los casos cumplieron con criterios para EMM.²¹

En síntesis podemos decir que la frecuencia de los fenotipos de EM en el Ecuador no difiere a lo descrito a nivel mundial.

Características clínicas de la EM en la población ecuatoriana

La EM es una enfermedad heterogénea en la cual existen características clínicas que dependerán del fenotipo, el sitio anatómico comprometido, la actividad de la enfermedad y la progresión de la misma. Los síntomas pueden ser leves y tener una recuperación completa o por el contrario la recuperación puede ser parcial y en este caso los síntomas serán permanentes e incapacitantes. Las manifestaciones clínicas en pacientes con EMRR se clasifican según estén presentes en la fase inicial o establecida de la enfermedad. Un ejemplo de una manifestación inicial es la neuritis óptica la cual está presente en 20% de los casos. Entre las manifestaciones en fase establecida tenemos a los signos y/o síntomas motores los cuales están presentes en un 89% de los casos.²² La EMPP se caracteriza por un cuadro progresivo de discapacidad de al menos un año de evolución en ausencia de recaídas, en este caso el paciente puede desarrollar una paraparesia espástica progresiva.²³

Un estudio descriptivo de 102 pacientes diagnosticados de EM en el Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito, encontró que las manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad fueron: neuritis óptica en un 33% de los casos, mielitis en 69.8% y manifestaciones del tronco cerebral en el 6.86%.²⁰ En relación con las manifestaciones en fase establecida, las más frecuentes fueron los síntomas motores en un 79% seguido de los visuales/oculomotores en un 67% y finalmente los sensoriales en un 63,7%. El deterioro cognitivo y las manifestaciones neu-

ropsiquiátricas fueron también frecuentes en este estudio (56% y 37% respectivamente) y serán mencionadas en mayor detalle más adelante.²⁰

Uno de los síntomas más característicos y debilitantes en pacientes con EM es la fatiga, descrita como una pérdida de energía. En el estudio de Alarcón et al., esta estuvo presente en el 2% de los casos,⁸ dicha frecuencia contrasta con lo publicado a nivel mundial en donde, la fatiga puede estar presente hasta en un 83% de los pacientes.²² Correa et al., llevaron a cabo un estudio transversal en pacientes con EM de los hospitales Carlos Andrade Marín y Eugenio Espejo de Quito, este estudio demostró que la prevalencia de fatiga fue del 46%. Por lo tanto, dicha prevalencia fue inferior a la reportada a nivel mundial.²⁴

Estudios han demostrado que el 75% de los pacientes con EM desarrollaron disfunción vesical durante el curso de la enfermedad, siendo la urgencia urinaria la más frecuente.²⁵ En el estudio de Correa et al., se encontró que la retención urinaria estuvo presente en el 7% de los casos y la incontinencia urinaria fue el síntoma más frecuente en un 22%.²⁰ En relación a los trastornos neurogénicos intestinales tales como

incontinencia fecal y estreñimiento fueron infrecuentes en los pacientes con EM de la ciudad de Quito, debido a que el 7% de los pacientes presentaron estreñimiento y el 2% incontinencia fecal.²⁰ Esto contrasta con lo reportado a nivel mundial así tenemos que, un estudio de Gales que incluyó a 221 pacientes con EM, encontró que el 54% de los pacientes tenían estreñimiento y el 29% incontinencia fecal. La disfunción intestinal es producida en el contexto de una lesión medular grave como resultado de una lesión que involucra a las neuronas motoras superior e inferior.^{22,26}

En base a lo descrito, se puede concluir que las manifestaciones clínicas en la fase inicial de la enfermedad y su frecuencia en pacientes ecuatorianos con EM son muy similares a lo publicado a nivel mundial. Existen diferencias en las manifestaciones clínicas en la fase establecida en donde observamos diferencias en lo que respecta a la frecuencia de fatiga y los síntomas vegetativos cuya frecuencia fue menor en nuestra población. Una descripción más detallada de las manifestaciones clínicas en la fase inicial y establecida en la población ecuatoriana con EM y su contraste con lo publicado a nivel mundial se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas en la fase inicial y establecida en pacientes con EM del Ecuador y su contraste con lo publicado a nivel mundial.

Manifestaciones clínicas	Porcentaje de frecuencia (cohorte de pacientes en Quito) ^{20,24,25}	Porcentaje de frecuencia (global) ^{22,26}	Síntomas frecuentes
En el debut de la enfermedad			
Afectación del nervio óptico: Neuritis óptica	33.3%	20%	Visión borrosa o ceguera, dolor ocular, afectación de la visión a color o de bajo contraste, escotoma visual
Afectación del cordón espinal	59,8%	40%	Mielitis transversa, sensación de opresión en banda alrededor de tórax y abdomen, dolor radicular, abolición de reflejos cutáneo-abdominales
Afectación del tronco cerebral	6,86%	10-20%	Visión doble, oftalmoplejía internuclear, debilidad facial, mioquimia, vértigo. Síntomas bulbares: disfagia, disartria, debilidad de la lengua. Pérdida auditiva, signos bulbares severos. Síntomas cerebelares: ataxia, dismetría, disdiadococinesia. Nistagmos pendular adquirido.
Manifestaciones neurológicas clínicamente establecidas			
Síntomas motores	79%	89%	Paresia de extremidades, hiperreflexia, espasticidad, Babinsky positivo. Convulsiones tónicas paroxísticas en extremidades.
Síntomas sensitivos	63,7%	87%	Entumecimiento, parestesias, dolor de tipo quemante, punzante o descarga eléctrica. Signo de Lhermitte.
Desórdenes oculomotores visuales	67%	33%	Diplopía, estrabismo, exotropía o esotropía, hipertropía.
Síntomas cerebelares	13%	19%	Desequilibrio, incoordinación, temblor, dismetría, disdiadococinesia, marcha atáxica, anomalías oculomotoras, ataxia sensorial, disfunción vestibular, espasticidad, debilidad
Alteración de la fluidez verbal	21%	25%	Alteración de fluidez de secuencia, ritmo y tiempo del habla
Alteración en la percepción visual espacial	21%	No disponible	Agnosia visuoespacial
Alteración de la memoria inmediata	14%	27%	
Fatiga	46%	83%	Disminución de energía en actividades comunes
Ansiedad	25%	20%	
Depresión	30%	30-45%	
Alteración cognitiva	31%	40-70%	Enlentecimiento en el procesamiento de información, disfunción ejecutiva, alteración de la memoria visual, alteración de la memoria verbal a largo plazo
Disfunción sexual	No disponible	80%	Disfunción eréctil, pérdida de libido
Retención urinaria	7%	1%	Infección de vías urinarias a repetición
Incontinencia urinaria	22%	10%	Urgencia miccional, frecuencia miccional
Constipación	7%	54%	Defecaciones infrecuentes, dificultad en la evacuación o ambos
Incontinencia fecal	2%	29%	Emisión accidental de heces sólidas o líquidas o mucosidad desde el recto

Elaborado por: Andrés Ortega

El perfil neurocognitivo de los pacientes ecuatorianos con EM

La EM puede afectar negativamente al funcionamiento cognitivo, hay una modesta correlación entre el deterioro cognitivo y la discapacidad medida a través del EDSS. Sin embargo, la cognición puede deteriorar independientemente de la discapacidad física.²⁷ La prevalencia de deterioro cognitivo en individuos con EM es variable y se debe a que existen diferentes herramientas que se han usado para medirlo, siendo su prevalencia estimada entre 40 a 70%.²⁸ En el Ecuador un estudio realizado en pacientes con EM de la región andina que incluyó a 119 pacientes demostró que la prevalencia de deterioro cognitivo fue del 31%, de los cuales el 16,81% fue leve, 10,8% moderado y 4,20 % severo. Las funciones cognitivas más frecuentemente afectadas fueron: memoria inmediata (87,4%), velocidad de procesamiento de la información y atención sostenida (60,5%).²⁵ Una relación entre discapacidad medida por EDSS y memoria a corto plazo y atención fue encontrada. Por ejemplo en aquellos pacientes con EDSS mayor a 6.5 la memoria a corto plazo estuvo afectada en el 100% de los casos.²¹ Estos déficits intervienen en muchos aspectos de la vida cotidiana, como la capacidad de administrar un hogar, participar plenamente en la sociedad y mantener el empleo, factores que pueden afectar la calidad de vida del paciente.

La heterogeneidad de los síntomas neuropsicológicos en los pacientes con EM no es bien entendida. Se cree que puede deberse a diversos factores, entre los que se incluyen la genética, el sexo, el nivel de instrucción, el curso de la enfermedad y los trastornos neuropsiquiátricos coexistentes como la depresión y la ansiedad.^{29,30} Con el propósito de establecer si la ansiedad y la depresión producen un impacto negativo en las funciones cognitivas de los pacientes con EM, un estudio realizado en la ciudad de Guayaquil que incluyó a 40 pacientes con EM y 32 individuos sanos, demostró que la velocidad de procesamiento de la información medida a través del digital symbol test no fue afectada por la presencia de ansiedad y depresión ($p > 0.05$).³¹

Ansiedad y depresión en pacientes con EM de Quito y Guayaquil

Los signos y síntomas neuropsiquiátricos ocurren con frecuencia en individuos con EM, ya sea como la manifestación inicial antes de un diagnóstico neurológico definitivo o más comúnmente con la progresión de la enfermedad.³² Las afecciones neuropsiquiátricas encontradas incluyen trastornos del ánimo, trastornos del comportamiento y síntomas psicóticos.³³ Aunque la comorbilidad psiquiátrica puede ser difícil de diagnosticar, usualmente responde al tratamiento y confiere beneficios en el estado funcional, la calidad de vida y la carga general de la enfermedad.³⁴ Un estudio realizado en pacientes con EM de la ciudad de Quito en el año 2016 demostró a través de las escalas de Hamilton de ansiedad y depresión que el tras-

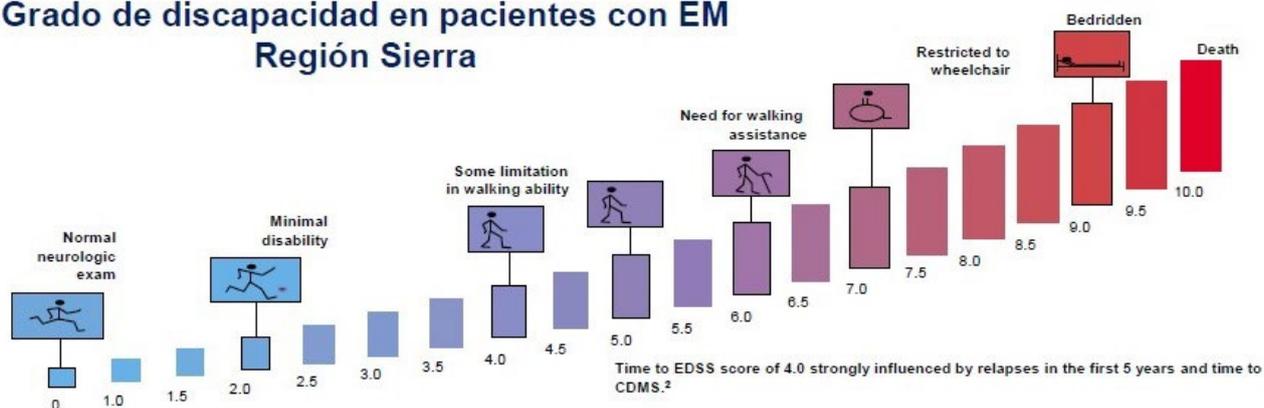
torno de ansiedad y depresión estuvieron presentes en un 25% y 30% respectivamente, casos de trastorno bipolar no fueron encontrados.²⁰ Un reciente estudio llevado a cabo en el año 2018 en 100 pacientes con EM de la ciudad de Quito encontró que la prevalencia de depresión en esta cohorte fue del 40% a diferencia del estudio previo la escala que fue aplicada fue el inventario de depresión de Beck. El 18% de los pacientes tuvieron una depresión leve, 16% moderada y, 6% severa.³⁵ En Guayaquil, un estudio que incluyó a 50 pacientes con EM demostró, mediante la aplicación de la escala DASS-21 (Depression, Anxiety and Stress Scale-21 items), que el 38% de los pacientes presentaron síntomas de depresión, 54% ansiedad y 40% estrés. Además, se encontró mediante el test de Inventario de Fobia Social (SPI por sus siglas en inglés), que el 32% de los pacientes estudiados presentaron síntomas de fobia social, un subtipo de ansiedad.³⁶ Como podemos observar y a pesar de la metodología empleada la frecuencia de ansiedad y depresión en nuestra cohorte es similar a lo publicado a nivel mundial en donde la frecuencia de ansiedad y depresión reportada es del 20% y 30-45% respectivamente.^{22,37}

Discapacidad en pacientes con EM de la región andina

La EDSS es la escala de medida de discapacidad mundialmente utilizada en pacientes con EM. Esta escala muestra el grado de discapacidad que un paciente con EM alcanza por la enfermedad. Aquellos pacientes con EM cuyos valores de EDSS estén entre 1 a 3 son considerados como pacientes con leve discapacidad, 3 a 6 moderada y más de 6 severa.³⁸ Estudios realizados en pacientes con EM de la región andina entre los años 2017 y 2018 han demostrado que el promedio de la EDSS de los pacientes estuvo entre 2.54 a 3.18.^{9,10} El 77% de los pacientes tuvieron una EDSS inferior a 4 y el 88% inferior a 6.²¹ El promedio de discapacidad visto en los pacientes de la región andina fue inferior a cohortes europeas. Así tenemos que Miller et al.³⁹ en el cual el promedio de EDSS fue de 4,6. Estos resultados sugieren que los pacientes ecuatorianos con EM desarrollaron menor discapacidad en comparación con poblaciones en donde la prevalencia de la enfermedad es alta. Sin embargo, es necesario realizar nuevos estudios locales con el fin de demostrar si la discapacidad que genera la EM en nuestra población es menor, puesto que el tipo de tratamiento recibido o tiempo al cual se inicia el tratamiento son factores que influyen en el puntaje de la EDSS. A continuación se muestra en forma detallada la distribución de discapacidad de los pacientes con EM de la región andina de acuerdo con su EDSS (Figura 3).

La EDSS tiene limitaciones como son: la variabilidad inter-observador, valora la función motora principalmente y no valora la función cognitiva que como habíamos mencionado es un área frecuentemente afectada en pacientes con EM.^{40,25} Por este motivo, la National Multiple Scle-

Grado de discapacidad en pacientes con EM Región Sierra



EDSS 0-2	EDSS 2,5-4	EDSS 4,5-5,5	EDSS > 6
PACIENTES N: 77/171 %: 45	PACIENTES N: 54/171 %: 31.5	PACIENTES N: 19/171 %: 11	PACIENTES N: 23/171 %: 13,4
MEDIA EDSS: 1,4	MEDIA EDSS: 3,2	MEDIA EDSS: 4,9	MEDIA EDSS: 6,7
AÑOS DIAGNOSTICO PROMEDIO: 6,5 AÑOS	AÑOS DIAGNOSTICO PROMEDIO: 8,3 AÑOS	AÑOS DIAGNOSTICO PROMEDIO: 13,2 AÑOS	AÑOS DIAGNOSTICO PROMEDIO: 15 AÑOS

Figura 3. Distribución de los pacientes con EM de la región andina de acuerdo a su discapacidad. La mayoría de pacientes tiene una discapacidad leve (EDSS<2). El grado de discapacidad aumenta conforme incrementa los años de diagnóstico. Elaborado por: Edgar Correa

rosis Society introdujo el compuesto funcional de la esclerosis múltiple (CFEM), que mide 3 sistemas funcionales: la velocidad del brazo, la marcha y la cognición. Un estudio que incluyó a 112 pacientes con EM de la ciudad de Quito cuyo propósito fue demostrar si existía una correlación entre la EDSS y el CFEM encontró que el promedio de la EDSS fue de 3 (DE+/-1.87) y del CFEM fue de -0.60 (DE+/0,86). Hubo una moderada correlación entre la EDSS y el CFEM (-0.56), dicha correlación fue estadísticamente significativa ($p<0.01$).⁴⁰ Estos resultados son muy similares a los hallazgos encontrados por Miller et al.,³⁹ quienes encontraron una moderada correlación (-0.80) entre las dos escalas física y funcional. Estos hallazgos aquí encontrados sugieren que puede utilizarse el CFEM en lugar de la EDSS ya que su valor radica en la medición de la función cognitiva y la destreza de mano que no pueden ser medidas con la EDSS. Sin embargo, aún se desconoce el punto de corte con significancia clínica que defina un cambio o progresión de la enfermedad.³⁸

Diagnóstico diferencial entre los pacientes con EM y neuromielitis óptica del Ecuador

Neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad desmielinizante inflamatoria y severa del SNC cuya prevalencia e incidencia en el Ecuador es aún desconocida. El

primer estudio en el país sobre esta entidad fue reportado en el año 2016 e incluyó a 26 pacientes que acudieron al hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito.⁴¹ Con el fin de conocer el comportamiento clínico de esta patología a nivel nacional un nuevo estudio multicéntrico fue llevado a cabo, este estudio incluyó a 59 pacientes con NMO que eran procedentes de centros de tercer nivel de las ciudades de Quito, Guayaquil y Cuenca.⁴² El pequeño número de pacientes incluidos en los dos estudios antes descritos son indicadores de que esta patología es infrecuente en el Ecuador e inclusive el número de pacientes diagnosticados con NMO no sobrepasa al número de pacientes diagnosticados con EM. Estos estudios han demostrado que NMO y EM comparten ciertas características demográficas y clínicas motivo por el cual, es crucial considerar a NMO en el diagnóstico diferencial de la EM.^{41,42} Así tenemos, que el sexo femenino fue el más comprometido en EM y NMO (69% vs 80% de los casos), la edad promedio de los pacientes con EM y NMO fue muy similar (39.6 vs 43 años). La NO estuvo presente en el 33% de los pacientes con EM y fue mayor en los pacientes con NMO (76%). El 60% de los pacientes con EM debutaron con mielitis y esta frecuencia es muy similar a la observada en paciente con NMO (57.5%)^{20,42} Los hallazgos descritos demuestran que las dos patologías pueden confundirse fácilmente, por

lo que se recomienda realizar una historia clínica detallada y un examen físico minucioso. En la tabla a continuación se muestra las características clínicas de los pacientes con NMO y su contraste con EM.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas en pacientes ecuatorianos con EM y NMO.

	EM ²⁰ (n=102)	NMO ⁴¹ (n=24)	NMO ⁴² (n=59)
Características demográficas			
Sexo femenino (%)	69%	58%	80%
Relación mujer/hombre	2.1:1	1.6:1	3.9:1
Edad actual (promedio años)	39.6	43	43
Edad inicio (promedio años)	32	38.6	37.2
Manifestaciones iniciales			
Neuritis óptica	26%	67%	37.20%
Mielitis transversa	60%	29%	18.60%
Tronco Encefálico	12.70%	NE	13.5%
Simultáneo NO y mielitis	0%	4%	38.90%
Manifestaciones establecidas			
Síntomas sensoriales	63.70%	20.8%	83.05%
Síntomas motores	79%	45.8%	57.4%
Constipación	7%	NE	1.60%
Incontinencia urinaria	22%	NE	13.50%
EDSS (promedio)	3.7	3.5	4.9

Abreviaturas. NE: No evaluado; EM: esclerosis múltiple; NMO: neuromielitis óptica; NO neuritis óptica; EDSS: expanded disability status scale. Elaborado por: Carolina Jácome

Comorbilidades asociadas en pacientes con EM

En infrecuente la asociación de EM con otras patologías autoinmunes, en nuestra cohorte de pacientes con EM hemos observado un caso de coexistencia de EM con lupus eritematoso sistémico (LES). Este caso en particular fue de una paciente femenina que luego de 5 años de ser diagnosticada de EM presentó manifestaciones clínicas sistémicas de un LES dicha asociación es rara a nivel mundial, debido a que 17 reportes de casos han sido descritos.⁴³

Con respecto a la relación de EM con otras comorbilidades sistémicas. Un estudio que incluyó a 81 pacientes con EM de los hospitales Carlos Andrade Marín y Metropolitano de Quito demostró que el 17,2% de los pacientes con EM presentaron hipotiroidismo clínico y subclínico.⁴⁴ La presencia de hipotiroidismo en este estudio fue mayor a la frecuencia encontrada por Karni en su estudio que incluyó a 391 pacientes con EM que fue del 6.4%. La razón por la cual se observa esta diferencia es aún desconocida y probablemente esté relacionada con el número de sujetos investigados en los dos estudios (81 vs 391 pacientes).⁴⁵

Impacto de la fatiga en la calidad de vida en los pacientes con EM

Tradicionalmente se define a la fatiga como la sensación subjetiva de cansancio o falta de energía de manera desproporcionada en relación al esfuerzo físico la cual, limita la capacidad de realizar actividades tanto físicas como cog-

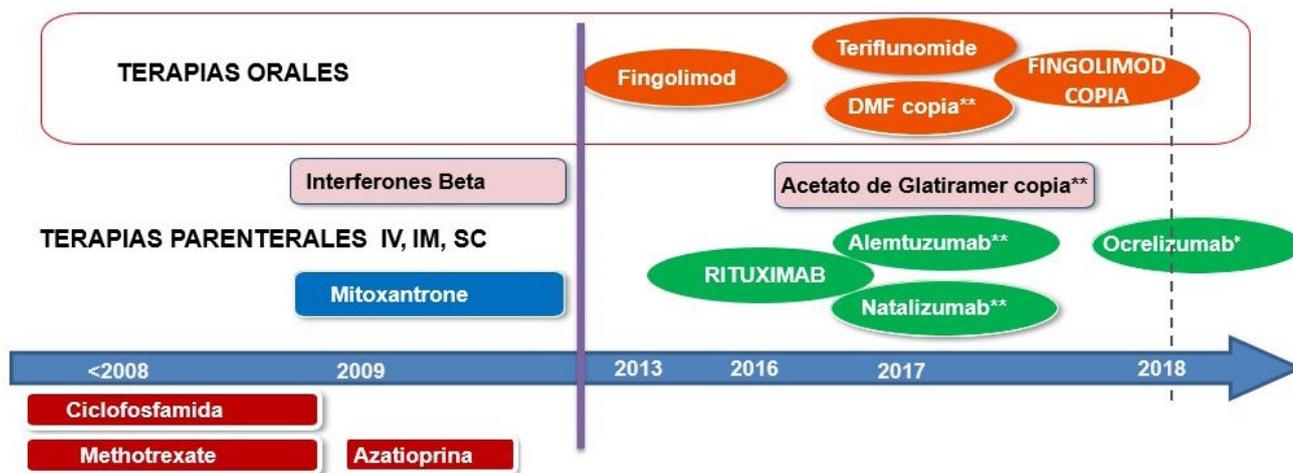
nitivas y que afecta de manera negativa a la calidad de vida de los pacientes con EM.⁴⁶ Como fue mencionado anteriormente la prevalencia de fatiga es inferior en pacientes ecuatorianos con EM en relación a lo descrito a nivel mundial (46 vs 87%)^{24,46,47} La etiología de la fatiga es multifactorial y se han descrito factores primarios relacionados con la fisiopatología de la enfermedad y secundarios asociados a efectos adversos de los tratamientos, trastornos del sueño y alteraciones físicas. Respecto a la forma de presentación la fatiga puede ser aguda y crónica esta última cuando persiste por más allá de 6 meses y de acuerdo al tipo de afectación puede ser física y cognitiva.^{48,49} La evaluación de la fatiga en pacientes con EM es ambigua sin embargo, se han desarrollado varias escalas subjetivas que permiten determinar la presencia de la misma, tales como la escala modificada de fatiga o la escala análoga de fatiga, entre otras.⁴⁷

La fatiga en pacientes con EM produce un incremento en la discapacidad la cual genera un impacto negativo en la calidad de vida.^{47,50} Al respecto, un estudio transversal realizado en pacientes con EM de la ciudad de Quito que incluyó a 100 pacientes Este estudio demostró que la presencia de fatiga generó un impacto negativo en la calidad de vida física y mental de los pacientes con EM en relación con aquellos pacientes sin fatiga dicha asociación fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$). La fatiga fue determinada a través de la escala modificada de fatiga (MFS por sus siglas en inglés) y la calidad de vida fue medida a través de la escala Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54).²⁴ Estos hallazgos señalan la importancia del control de la fatiga en pacientes con EM. Actualmente existen varios tratamientos encaminados a mejorar dichas condiciones que incluyen tratamientos farmacológicos, fisioterapia y terapias conductuales.⁵¹

El rol de la vitamina D en pacientes con EM de Quito

La vitamina D es uno de los factores ambientales que ha sido asociado con incremento del riesgo de EM. La vitamina D es sintetizada en la piel cuando es expuesta a la luz solar (específicamente la luz ultravioleta B).³ Estudios han demostrado que a mayor latitud menor es la exposición a radiación ultravioleta la cual conlleva a niveles séricos bajos de vitamina D.^{3,52} Niveles séricos de vitamina D entre 30-40 ng/ml han sido considerados como normales, niveles entre 11-29 ng/ml insuficientes y niveles menores a 10 ng/ml deficientes.^{53,54}

Existe evidencia sobre la presencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en los pacientes con EM del Ecuador. Un estudio que incluyó a 50 pacientes con EM y un grupo control demostró que no había diferencia significativa entre el promedio de los niveles séricos de vitamina D en pacientes con EM y un grupo control (31.89 ng/ml vs 30.31 ng/ml respectivamente, $p > 0.05$).⁵⁵ este hallazgo semeja al obtenido en un estudio mexicano realizado por Rito J et al., este estudio demostró que los niveles séricos de



**No disponible en Instituciones de Tercer Nivel

Figura 4. La línea de tiempo demuestra la llegada de los AME al Ecuador. Elaborado por: Edgar Correa

vitamina D en pacientes con EM y el grupo control fueron similares (22.3ng/L vs 23.3ng/L respectivamente), esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,2$).⁵⁶ Adicionalmente, Zambrano et al., determinaron que la prevalencia de insuficiencia de vitamina D fue alta y similar entre los pacientes con EM (42%) y los individuos sanos (46%).⁵⁷ Finalmente, no se identificó una diferencia estadísticamente significativa entre deficiencia o insuficiencia de vitamina D y el grado de discapacidad ($p=0,30$).⁵⁵

A nivel mundial se conoce que entre el 30% y el 50% de la población europea y estadounidense son insuficientes o deficientes en vitamina D.⁵⁸ Estudios observacionales sugieren que los niveles adecuados de vitamina D pueden reducir el riesgo de EM y afectar el curso de la enfermedad. Salzer et al.,⁵⁹ demostraron que niveles séricos de vitamina D mayores a 75 nmol/l fueron asociados con menor riesgo de EM. Munger et al.,⁶⁰ determinaron que pueden existir variaciones en los niveles séricos de vitamina D según la etnia, así por ejemplo, observaron que los niveles séricos de vitamina D fueron más altos en sujetos de raza blanca mientras que, en individuos de etnia negra tuvieron niveles séricos bajos de vitamina D. Grau-López et al.,⁶⁰ identificaron que el fenotipo de EMPP tuvieron mayor nivel de hipovitaminosis que las formas de EMRR, pero estos hallazgos fueron observados en los meses de verano.

Estudios realizados en poblaciones ecuatorianas han demostrado que la prevalencia de insuficiencia de vitamina D es alta en el Ecuador a pesar de estar en la línea ecuatorial y tener mayor exposición a radiación ultravioleta. Un estudio demostró que la prevalencia de insuficiencia de vitamina D en adultos mayores que viven tanto en la costa ecuatoriana como en la región andina fue del 68.7%.^{62,63} Otro estudio demostró que la prevalencia de insuficiencia de vitamina D en pacientes con artritis reumatoidea fue del 45%.⁶⁴ Estos resultados sugieren que a pesar de la latitud, la

población ecuatoriana también tiene bajos niveles de vitamina D como se ha visto en las poblaciones europeas. Sin embargo, esto no significa que tengamos una alta prevalencia de EM lo que sugiere que deben existir otros factores ambientales o genéticos los cuales son los responsables de la presencia de EM en el Ecuador⁶⁵ y es necesario el desarrollo de nuevos estudios para identificar dichos factores.

El rol del tratamiento con agentes modificadores de la enfermedad en pacientes con EM de la región andina

En el Ecuador, no existen reportes acerca de la eficacia o seguridad de los agentes modificadores de la enfermedad (AME) en los pacientes con EM. La única información disponible proviene de datos presentados a manera de una presentación oral.²¹ Los primeros AME que llegaron al Ecuador fueron los interferones y data del año 2005. Sin embargo, no fue sino hasta el año 2008 en que las instituciones de tercer nivel lo adquirieron como el único tratamiento para EM. En el año 2013 se empezó a comercializar fingolimod en el Ecuador y a partir del año 2016 hemos visto la llegada de la mayoría de los AME algunos de ellos a manera de biosimilares (acetato de glatiramer) o copias (fingolimod y dimetilfumarato). En la figura a continuación se muestra la llegada de los diferentes AME al Ecuador.

En el año 2016, el 64.71% de los pacientes con EM de la región andina fueron tratados con interferones (avonex, rebif o betaferón), el 21.76% recibieron fingolimod, el porcentaje restante recibió rituximab, ciclofosfamida o no recibieron tratamiento por varias causas. Al hacer un análisis del tratamiento recibido por los pacientes de Quito, se observó que, 72% de los pacientes que habían iniciado tratamiento con interferón en altas dosis (44 mcg subcutáneo trisemanal) no desarrollaron evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA por sus siglas en inglés) es decir, permanecieron con este tratamiento, este porcentaje fue mucho menor en

pacientes tratados con interferón en bajas dosis (30 mcg intramuscular una vez por semana) en un 58%. Estos resultados contrastan con el grupo de pacientes que recibió fingolimod debido a que al año 2016 el 83% de ellos continuaron con este tratamiento debido a NEDA. Entre las causas de discontinuación del tratamiento está la falla terapéutica o la presencia de evento adversos.²¹ En la tabla que se presenta a continuación observamos las características demográficas y clínicas de los pacientes con EM de la región andina que recibieron tratamiento con los AME disponibles al año 2016.

Tabla 3. Características clínicas y demográficas de los pacientes con EM de la región andina tratados con los agentes modificadores de la enfermedad disponibles en el año 2016.

Agentes modificadores de la enfermedad	Interferón beta 1a 30 mcg IM (AVONEX)	Interferón beta 1a 44 mcg SC (REBIF)	Fingolimod	Rituximab
	Pacientes (n)	41	63	36
Relación hombre/mujer	12/29	17/47	20/18	1/2
Edad promedio (años)	37,4	43,12	40	41
Edad inicio de los síntomas (años)	31,1	34,30	31,2	25
Tiempo de diagnóstico (años)	5,11	7,82	8,1	17,3
EDSS (promedio)	2,18	2,60	3,40	6,3

Conclusión

En los últimos años ha surgido una serie de publicaciones sobre EM en el Ecuador. Estos estudios nos han permitido conocer el comportamiento epidemiológico y clínico de esta patología y hemos encontrado algunas semejanzas y diferencias en relación con lo descrito en poblaciones europeas y americanas. Ecuador es un país de baja prevalencia de la enfermedad, si bien el número de casos ha aumentado la prevalencia no supera los 5 casos por 100.000 habitantes. Encontramos similitudes entre los fenotipos de la enfermedad, la forma clínica de presentación y las manifestaciones clínicamente establecidas con marcada diferencias en lo que respecta a la presencia de deterioro cognitivo, discapacidad y niveles de fatiga. Sin embargo, la mayoría de los estudios han sido realizados en pacientes de centros de tercer nivel de Quito y Cuenca principalmente y es necesario unir esfuerzos con otros centros de tercer nivel de la región Costa para conocer el comportamiento de esta patología a nivel nacional. A pesar de que hay asociación de vitamina D y el riesgo de EM en países europeos, en el Ecuador pareciera no existir dicha relación puesto que la prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D es alta en nuestro medio sin embargo, no se traduce en un incremento del número de casos.

Referencias

- Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2012; 122(4):1180-8.
- Hauser SL, Chan JR, Oksenberg JR. Multiple sclerosis: Prospects and promise. *Ann Neurol* 2013; 74(3):317-27.
- Correa E, Paredes V, Martínez B. Prevalence of multiple sclerosis in Latin America and its relationship with European migration. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2016; (2):205521731666640.
- Murray T. Multiple Sclerosis. The History Of A Disease. 1st edition. New York. Demos Medical Publishing. 2004
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17(2):162-173.
- Abad P, Pérez M, Alarcón T, Castro E, Díaz F, Santibañez R. Epidemiological evidence of multiple sclerosis in Ecuador. *Multiple Sclerosis Journal* 2008; 14:s29-s923.
- Abad P, Pérez M, Castro E, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Ecuador. *Neurología* 2010; 25(5):309—313.
- Alarcón T, Aguirre R, Díaz E, et al. Multiple sclerosis in a hospital of the Ecuadorian coast [Esclerosis múltiple en un hospital del litoral Ecuatoriano]. *Revista Ecuatoriana de neurología* 2011; 20 (13): 27-33.
- Correa E, Ortiz M, Buestán M, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Quito, Ecuador. *Multiple Sclerosis Journal* 2017; 23: (S3) 680—975.
- Correa E, Ortiz M, Guillen F, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Cuenca, Ecuador. *Multiple Sclerosis Journal* 2018; 24: (S2) 738—980.
- Correa E, Ortiz M, Torres G, et al. Epidemiology of Multiple Sclerosis in the Andean Region of Ecuador. *Multiple Sclerosis Journal* 2018; 24: (S1) 11—117.
- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018; 391 (10130): 1622-1636.
- Lublin FD. New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. *Eur Neurol* 2014; 72(s1):1—5.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 2014; 83(3):278-86.
- Rejdak K, Jackson S, Giovannoni G. Multiple sclerosis: A practical overview for clinicians. *Br Med Bull* 2010; 95:79-104.
- Zivadnov R, Cookfair DL, Krupp L, et al. Factors associated with benign multiple sclerosis in the New York State MS Consortium (NYSMSC). *BMC Neurol* 2016; 16(102):1—10.
- Menon S, Zhu F, Shirani A, et al. Disability progression in aggressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017; 23(3):456—463.
- Sartori A, Abdoli M, Freedman MS. Can we predict benign multiple sclerosis? Results of a 20-year long-term follow-up study. *J Neurol* 2017; 264(6):1068—1075.

19. Freedman MS, Rush CA. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. *Continuum*. (Minneapolis Minn) 2016;22(3):761-784.
20. Correa Díaz EP, Ortiz Yopez A, Herran GT, et al. The Clinical and Epidemiological Spectrum of Multiple Sclerosis in Quito, Ecuador. *J Neurol Disord* 2016; 04(07).
21. Correa P. Esclerosis Múltiple en el Ecuador, características clínicas y tratamiento. Ponencia presentada en el IV Simposio Internacional de Neurología y Cuidados Neurocríticos. 21 - 24 de noviembre 2017. Quito-Ecuador.
22. Gelfand JM, Goodin (Ed) *Handbook of Clinical Neurology. Multiple sclerosis: Diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. Vol 122. 1st ed.* San Francisco California. Elsevier. 2014.
23. Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, et al. Primary progressive multiple sclerosis: Progress and challenges. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(10):1100-6.
24. Sánchez Cedillo Verónica Tatiana, Correa Díaz Edgar Patricio, Ortíz Yépez María Angélica, et al. Prevalence of fatigue in patients with multiple sclerosis of Quito city and its effect on the quality of life. *Multiple Sclerosis Journal* 2018; 1-44. *Lactrims EP* 36: 2.
25. Villacrés Guerrero SP, Sánchez Porras MJ, Mateo Calderón A, et al. Prevalence of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis from the Andean region of Ecuador. *Mult Scler J* 2018; *Lactrims EP* 65: 23.
26. Hennessey A, Robertson NP, Swingler R, et al. Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 1999; 246(11):1027-1032.
27. Nunan-Saah J, Paulraj S, Waubant E, et al. Neuropsychological correlates of multiple sclerosis across the lifespan. *Mult Scler*. 2015; 21(11):1355-1364.
28. Chiaravalloti N, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7(12):1139-1151.
29. Benedict RH, Zivadinov R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2011; 7(6):332-342.
30. Lambros Messinis, Panagiotis Papathanasopoulos, Mary H Kosmidis. et al. Neuropsychological Features of Multiple Sclerosis: Impact and Rehabilitation. *Behav Neurol* 2018; 2018: 4831647.
31. Barzola-Castro N, Cepeda-Escalante R, Jimenez-Zambrano J, et al. Do Anxiety and Depression Levels Interfere with Cognitive Performance in Ecuadorian Multiple Sclerosis Patients? – a Case-Control Study. *Neurology* 2019; 92(s15): 1-12.
32. Murphy R, O'Donoghue S, Counihan T, et al. Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88(8):697-708.
33. Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A, et al. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: Focus on disorders of mood, affect and behaviour. *Int Rev Psychiatry* 2010; 22(1):14-21.
34. Ron M. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *BJ Psych Advances* 2018; 24(03):178-187. (no encuentro la referencia por ningun lado)
35. Cajo Villalva M. Nivel de depresión en pacientes con Esclerosis Múltiple del Hospital Carlos Andrade Marín. Tesis doctoral. Universidad Central del Ecuador; 2018.
36. Jiménez-Zambrano J, Rodríguez-Díaz R, Acuña-Chong M. Social Anxiety Among Patients with Multiple Sclerosis: A Population-Based Controlled Study in Ecuador. *Mult Scler J* 2019; 25: (S1) 20-156. *EP*:251.
37. Dahl OP, Stordal E, Lydersen S, et al. Anxiety and depression in multiple sclerosis. A comparative population-based study in Nord-Trøndelag County, Norway. *Mult Scler* 2009; 15(12):1495-501.
38. Polman CH, Rudick RA. The multiple sclerosis functional composite a clinically meaningful measure of disability. *Neurology* 2010; 74:S3:S8-15.
39. Miller DM, Rudick RA, Cutter G, et al. Clinical significance of the multiple sclerosis functional composite: relationship to patient-reported quality of life. *Arch Neurol* 2000; 57(9):1319-24.
40. Edgar Patricio Correa Díaz, Elisa Jácome, Denny Maritza Santos Saltos y Andrea Fernanda Llerena Pallango. Multiple sclerosis functional composite in a cohort of patients with multiple sclerosis in Quito, Ecuador, and its relationship to the expanded scale of Disability. *Multiple Sclerosis Journal* 2018; 1-44. *Lactrims EP*75:16.
41. Edgar P Correa Díaz, Vanessa Vasconez, Victor E Paredes, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder in Quito, Ecuador. *Multiple Sclerosis Journal* 2017; 23(S1): 2-89. *EP*147:73
42. E.P Correa Díaz, G.E. Torres Herrán, F. Guillén López, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders in third level hospitals of Ecuador. *Multiple Sclerosis Journal* 2018; 24 (S2) *Ectrims EP*1311: 747.
43. Jácome Sánchez EC, García Castillo MA, González VP, et al. Coexistence of systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis. A case report and literature review. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2018; 4(2):205521731876833.
44. Zambrano Gabriela, Mosquera Felipe. Esclerosis múltiple asociada a disfunción tiroidea en pacientes de la Provincia de Pichincha. *Revista Cambios* 2018; 17(1):52-56.
45. Karni A, Abramasky O. Association of MS with thyroid disorders. *Neurology* 1999; 11; 53(4):883-5.
46. Páramo Camino M, Izquierdo Ayuso G. Fatiga en esclerosis múltiple. *Revista Española de Esclerosis múltiple* 2007; 19-25.
47. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The Impact of Fatigue on Patients with Multiple Sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994; 21 (1): 9-14.

48. Mazón García A. Control del nivel de fatiga en pacientes con esclerosis múltiple: adaptación de un enfoque mixto. Tesis doctoral. Universitat de Lleida. 2017
49. Tiffany J Braley, Ronald D Chervin. Fatigue in Multiple Sclerosis : Mechanisms , Evaluation, and Treatment. *Sleep* 2010; 33(8): 1061-7.
50. Nogueira LA, Nóbrega FR, Lopes KN, et al. The effect of functional limitations and fatigue on the quality of life in people with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67(3B):812-7.
51. Salehpour G, Rezaei S, Hosseininezhad M. Quality of life in multiple sclerosis (MS) and role of fatigue, depression, anxiety, and stress: A bicenter study from north of Iran. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2014; 19(6): 593-9.
52. Joost Smolders. Vitamin D and multiple sclerosis: Correlation, causality, and controversy. *Autoimmune Dis* 2011; 2011: 629538.
53. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16(7):713-6.
54. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Ann Epidemiol* 2009; 19(2):73-8.
55. Gabriela P Zambrano. Serum Concentrations of Vitamin D in Patients with Multiple Sclerosis at the Pichincha Province of Ecuador. *Mult Scler J* 2016; 22 (S1): 10.1177/1352458516666193. Actrims PO: 048
56. Rito Y, Flores J, Fernández Aguilar Á, et al. Vitamin D in multiple sclerosis patients: Not the same risk for everybody. *Mult Scler* 2016; 22: 126-127.
57. Gabriela P Zambrano, Felipe Mosquera. Predictores de la suficiencia de vitamina D en un grupo de pacientes ecuatorianos con esclerosis múltiple. *Mult Scler J*. 2016; 22(S1): 10.1177/1352458516666193. Actrims P047
58. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurol Ther* 2018; 7(1):59-85.
59. Salzer J, Hallmans G, Nystrom M, et al. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 79(21):2140-5.
60. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296(23):2832-8.
61. Grau-López L, Granada ML, Raich-Regue D, et al. Regulatory role of vitamin D in T-cell reactivity against myelin peptides in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *BMC Neurol* 2012; 12:103.
62. Orces CH. (2015) Vitamin D Status among Older Adults Residing in the Littoral and Andes Mountains in Ecuador. *ScientificWorldJournal* 2015; 545297.
63. Orces CH. The association between obesity and vitamin D status among older adults in Ecuador: analysis of the SABE survey. *Nutr Hosp* 2018; 35(5):1066-1071.
64. De la Torre Lossa P, Moreno Álvarez M, González Guzmán MDC, et al. Vitamin D is not useful as a biomarker for disease activity in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin* 2018; S1699-258X(18)30077-9.
65. Rook GA. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 42(1):5-15.