

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

*Tesis para optar por el grado académico de
Licenciatura en Medicina y Cirugía*

**MORTALIDAD Y CARGA DE LA
ENFERMEDAD ATRIBUIBLE A LA
ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN COSTA RICA
DE 1990 AL 2019**

Sustentante

Ana Gabriela Hernández Vega

Tutora

Dra. Yazlin Alvarado Rodríguez

Agosto, 2022

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	2
ÍNDICE DE TABLAS.....	4
ÍNDICE DE FIGURAS.....	5
DEDICATORIA.....	6
AGRADECIMIENTO.....	7
RESUMEN.....	8
ABSTRACT.....	9
CAPÍTULO I EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	11
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	12
1.1.1. Antecedentes.....	12
1.1.2. Delimitación del problema.....	16
1.1.3. Justificación.....	17
1.2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	18
1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	19
1.3.1. Objetivo general.....	19
1.3.2. Objetivos específicos:.....	19
1.4. ALCANCES Y LIMITACIONES.....	20
1.4.1. Alcances.....	20
1.4.2. Limitaciones.....	20
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO.....	21
2.1. MARCO CONCEPTUAL.....	22
2.1.1. Definición de Mortalidad.....	22
2.1.2. Carga de la Enfermedad.....	22
2.1.4. Definición de enfermedad desmielinizante.....	24
2.2. CONTEXTO TEÓRICO.....	25
2.2.1. Mortalidad por esclerosis múltiple.....	25
2.2.2. Carga de la enfermedad por esclerosis múltiple.....	26
2.3. Esclerosis Múltiple.....	27
2.3.1. Definición.....	27

2.3.2. Etiología	27
2.3.3. Fisiopatología	29
2.3.4. Clínica.....	38
2.3.5. Evolución de la enfermedad	42
2.3.6. Diagnóstico.....	43
2.3.7. Tratamiento.....	45
CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO	52
3.1. ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN.....	53
3.2. TIPO DE INVESTIGACIÓN	54
3.3. UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO.....	55
3.3.1. Población	55
3.3.2. Muestra	55
3.3.3. Criterios de inclusión y exclusión	55
3.4. INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	56
3.5. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	57
3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	58
3.7. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	61
CAPÍTULO IV PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.....	62
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS	78
5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN O EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS	79
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	87
6.1. CONCLUSIONES.....	88
6.2. Recomendaciones	90
BIBLIOGRAFÍA	92
GLOSARIOS Y ABREVIATURAS	100
ANEXOS	103

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla No. 1. Criterios de McDonald 2017.	44
Tabla No. 2. Criterios de inclusión y exclusión	55
Tabla No. 3. Operación de Variables	58
Tabla No. 4. Tasa de mortalidad de la esclerosis múltiple según provincias (San José, Puntarenas y Heredia) en ambos sexos y en todas las edades en estudio en Costa Rica de 1990 al 2019.	66
Tabla No. 5. Tasa de mortalidad de la esclerosis múltiple según provincias (Alajuela, Limón, Guanacaste y Cartago) en ambos sexos y en todas las edades en estudio en Costa Rica de 1990 al 2019.	69
Tabla No. 6. Mortalidad de la esclerosis múltiple según sexo en Costa Rica de 1990 al 2019.	72
Tabla No. 6. Mortalidad de la esclerosis múltiple según grupo etario en Costa Rica de 1990 al 2019.	74

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura No 1. La Neurona.....	25
Figura No. 2. Inmunopatología de la esclerosis múltiple.....	35
Figura No.3. Prevalencia de la esclerosis múltiple según sexo para las edades en estudio en Costa Rica de 1990 al 2019.....	63
Figura No.4. Prevalencia de la esclerosis múltiple según grupos etarios para ambos sexos en Costa Rica de 1990 a 2019.....	65
Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos del IHME.....	65
Figura No.5. Años de vida ajustados por discapacidad en la esclerosis múltiple según sexo, Costa Rica de 1990 al 2019.....	76
Figura No.6. Años de vida ajustados por discapacidad en la esclerosis múltiple según grupo etario, Costa Rica de 1990 al 2019.....	77

DEDICATORIA

A Dios, por darme la fuerza para seguir adelante en mi carrera universitaria a pesar de los momentos enrevesados.

Dedico esta investigación a mis padres Dagoberto Hernández y Ana Vega, a mis hermanas Katherine, Génesis y Alejandra por ser parte importante de este proceso y dar fe de mis capacidades.

A mi pareja Arturo por apoyarme y demostrarme siempre su amor.

Y finalmente, dedico esta investigación a todas las personas con esclerosis múltiple, que enfrentan una enfermedad tan complicada y con el fin de aportar una breve contribución para el entendimiento de esta.

AGRADECIMIENTO

A mi padre Dagoberto Hernández, por su amor y por todo el esfuerzo invertido para verme cumplir mis sueños, por ser mi sostén en toda situación y ayudarme a convertirme en la persona que hoy soy.

A mi madre Ana Vega, por su amor y su apoyo constante, sus consejos y sacrificios y por creer en mí en todo momento. A mis hermanas, Katherine, Génesis y Alejandra por su apoyo y por ayudarme a crecer cada vez más durante este proceso.

Agradezco a mi pareja Arturo Mejías por acompañarme en este proceso y por ser un brazo fuerte en el que me he apoyado, por su amor incondicional, por sus consejos y por fortalecer la confianza que he llegado a tenerme cada día.

A mis amigos Anthony, Edith y Sofía por hacer para mí, estos años universitarios más amenos, por llenarlos de gozo y por darme su apoyo en toda circunstancia.

Agradezco a mi tutora la Dra Yazlin Alvarado por su asesoría y por su anuencia ante mis dudas, por su paciencia y tutela para el desarrollo de esta investigación

RESUMEN

Introducción: La EM es una enfermedad desmielinizante del Sistema Nervioso Central (SNC) de patogenia autoinmune y etiología incierta en donde se pueden ver asociados diversos factores que se caracteriza por la triada de la inflamación, desmielinización y gliosis (tejido cicatricial) y pérdida neuronal. **Objetivo:** Determinar la mortalidad y carga de la enfermedad por esclerosis múltiple en Costa Rica de 1990 al 2019. **Metodología:** Se basó en la utilización de una base de datos de herramienta de GBD (Global Burden Disease) bajo el código B.5.4 y el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) según el código G350 del CIE-10; para el análisis de los datos necesarios para las variables de la carga de la enfermedad y mortalidad. El análisis se realizó por medio de gráficas y tablas distribuidas por edad, sexo y provincias. **Resultados y discusión:** La prevalencia de la EM se observó mayormente en población femenina con respecto a los hombres, se observaron mayores tasas en las poblaciones de 50-69 y de 70 o más años. La mortalidad mostró pocas cifras en la mayoría de los periodos en estudios en varias provincias exceptuando la provincia de San José en donde se observó mayor tasa de mortalidad. El grupo etario con mayor mortalidad fue el de 70 o más años y el sexo más afectado fue el femenino. La mayor cantidad de AVAD se observa por parte del grupo etario entre 50-69 años y en cuanto al sexo, el predominio fue en mujeres. **Conclusiones:** La carga de la enfermedad y la mortalidad por esclerosis múltiple presentan muy pocos datos estadísticos, sin embargo, ha ido en alza durante cada periodo. Los grupos etarios con mayores tasas fueron los de 50-69 años y de 70 o más años, el sexo femenino predomina en esta enfermedad, además, es una patología que se encuentra centralizada en la provincia de San José. **Palabras clave:** Esclerosis Múltiple, Carga de la

enfermedad, Mortalidad, Años de Vida Ajustados por Discapacidad, Prevalencia, Enfermedades Desmielinizantes.

ABSTRACT

Introduction: Multiple Sclerosis is a demyelinating disease of the central nervous system (CNS) of autoimmune pathogenesis and uncertain etiology where diverse factors can be seen associated, characterized by the triad of inflammation, demyelination and gliosis (scar tissue) and neuronal loss. **Objective:** To determine the mortality and burden of multiple sclerosis disease in Costa Rica from 1990 to 2019. **Methodology:** It was based on the use of a GBD (Global Burden Disease) tool database under code B.5.4 and the National Institute of Statistics and Census (INEC) under code G350 of ICD-10; for the analysis of the necessary data for the variables of disease burden and mortality. The analysis was performed by means of graphs and tables distributed by age, sex and provinces. **Results and discussion:** The prevalence of MS was observed mostly in the female population with respect to men; higher rates were observed in the populations aged 50-69 and 70 years or more. Mortality showed few figures in most of the periods studied in several provinces, except for the province of San José, where a higher mortality rate was observed. The age group with the highest mortality was 70 years or older and the most affected sex was female. The highest number of DALYs was observed by the age group between 50-69 years and as for sex, the predominance was in women. **Conclusions:** The burden of disease and mortality due to multiple sclerosis present very few statistical data, however, it has been increasing during each period. The age groups with the highest rates were those aged 50-69 years and 70 years or more, the female sex predominates in this disease, in addition, it is a pathology that is

centralized in the province of San José. **Key words:** Multiple Sclerosis, Disease burden, Mortality, Disability-adjusted Life Years, Prevalence, Demyelinating Diseases.

CAPÍTULO I EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1.1. Antecedentes

Si bien la EM (Esclerosis Múltiple) se presenta mayormente en edad adulta, de un 5% a un 10% tienen síntomas antes de los 18 años por lo cual se diagnostican durante la infancia. (1) En cuanto al curso de la enfermedad, la mayor parte de las personas con esta patología se encuentran en una fase recurrente-remitente en donde tienen periodos de síntomas nuevo o recaídas que pueden durar un periodo de días o semanas, este curso puede mejorar parcial o totalmente. Después de estas recaídas se presentan periodos tranquilos de remisión y estos duran de meses a años. El 50% aproximadamente de los pacientes en el curso recurrente-remitente pueden progresar su sintomatología, además, pueden o no presentar periodos de remisión en un plazo de 10 a 20 años desde el diagnóstico. La edad en la que suele presentarse la EM remitente-recurrente es entre los 25-29 años, y la EM primaria progresiva es aproximadamente a los 39-41 años. (2,3)

Se puede mencionar, además, un subtipo de la EM el cual se caracteriza por la desmielinización del SNC (Sistema Nervioso Central) pero no cumple con los criterios de diseminación de la EM, este es el Síndrome Clínicamente Aislado (SCA), y cerca del 60% de los pacientes diagnosticados con esta afección, recaerán luego para ser diagnosticados de EM. (4)

La EM se diagnostica por lo general a edades entre los 20 y 40 años. Los síntomas son muy variados, sin embargo predomina en un 90% la fatiga, 20% anomalías visuales, 80%

problemas vesicales, la depresión se identifica mayormente si la persona sufre de EM y se dice que afecta el doble en esta población al igual que los problemas de insomnio. (5)

La EM ha afectado a cerca de 900 000 personas en Estados Unidos. A nivel mundial fueron estimados 1.3 millones de personas afectadas por esta enfermedad y en Latinoamérica aproximadamente 50 mil personas viven esta afección. La edad en la que se ha encontrado con mayor frecuencia esta patología es a los 29 años, esto afecta la economía a nivel mundial dado a que es una edad económicamente productiva tanto para la sociedad como para la manutención de sus familias. (6,7)

Durante los últimos años, se han conseguido mejoras en el tratamiento para la EM; antes de los años noventa, solo se trataba de dar un enfoque en el alivio sintomático como los brotes, la fatiga, la depresión, los espasmos musculares y los dolores los cuales se trataban con esteroides. Para el año 1993 se aprobó el interferón beta, tratamiento modificador de la enfermedad, el mismo logro disminuir la agresividad de la patología y los brotes lo cual redujo daños al SNC, para el año 2008 ya había 6 fármacos modificadores de la enfermedad y actualmente se cuentan con 15, sin embargo, no se ha encontrado una cura definitiva para la enfermedad. (8)

Un estudio indicó que hay 2.8 millones de personas en el mundo con EM lo cual implica que de cada 3000 personas 1 tiene la afectación, este dato fue tomado durante el periodo del 2013, sin embargo, se calcula que cada año aumenta la prevalencia de dicha enfermedad. Se ha concluido que existen varios factores que se han relacionado con el aumento de los casos,

entre ellos, se puede ver involucrado el perfeccionismo en el conteo a nivel mundial de dicho diagnóstico en un 60%. (9)

Algunas áreas se han considerado con las más altas prevalencias del mundo como lo son el sur de Canadá, el norte de Estados Unidos, las Islas Británicas y Escandinavia. En Canadá, por ejemplo, se mencionan cifras de 313 en Saskatchewan y 261 en Ontario por cada 100 000 habitantes durante el periodo del 2013. Se consideran zonas con prevalencia media España, Italia, Irán, Turquía y algunos países latinoamericanos, en este último, antes se indicaban las cifras como zonas de bajo riesgo pasando actualmente como zona de riesgo medio. (10)

La incidencia y la prevalencia se ven incrementadas desde los últimos años, y este aumento es más significativo en el sexo femenino. Durante el año 2016 se estableció un número aproximado de incidencia en Estados Unidos de un 10 338 5 en ambos sexos, predominando en un 6 978 1 el sexo femenino, y en el año 2019 se relacionaron en Estados Unidos 10 464 76 nuevos casos en ambos sexos y de esos 7 075 11 eran mujeres, lo cual reitera la ventaja del sexo femenino sobre el masculino. (11,12)

En España, la EM afecta cerca de 47 000 personas, en Europa 700 000 y cada año se diagnostican aproximadamente 1 800 nuevos casos en España. Existen ciertos factores que aumentan el pronóstico de esta patología; el retraso del diagnóstico y consigo un recurso terapéutico tardío. En dicho país la EM es la segunda causa de discapacidad adquirida en jóvenes, la primera causa son los accidentes de tránsito, esto impacta en su vida persona, laboral y familiar dado a que es a esta edad en donde las personas son más productoras. El 70% de todas las personas con EM son jóvenes entre los 20 y 40 años. (13)

Se calcula que existen 8 casos de EM por cada 100 000 habitantes en Costa Rica. Los primeros dos casos a nivel local se dieron en el año 1991 los cuales fueron diagnosticados con potenciales de evocados ya que para ese periodo aún no se contaba con la resonancia magnética, la misma fue integrada a nuestro país en el año 1994. (14)

En Costa Rica, la incidencia también va en aumento cada año, y en cuanto a los datos de la mortalidad los datos son poco específicos dado a que hay subregistro, se reporta para el año 2013 en ambos sexos un 0.18 por cada 100 000 en donde la población más afectada fue de sexo femenino con un 0.27 por cada 100 000 habitantes. (15)

Durante el año 2017 se realizó un estudio que comprendía un total de 445 casos de esclerosis múltiple en Costa Rica, se obtuvo una prevalencia de 8,9 casos por 100.000 habitantes tomando en cuenta una población de 5.022.000 habitantes, y una incidencia de 8,3 casos por 1.000.000 de habitantes. Se recalca la importante concentración de casos en la capital San José, ya que; del total, un porcentaje del 70% se encontraba en este lugar, además, predisponían por sexo las mujeres con un 69,2%. Con respecto al grupo etario, las personas de 32 años tenían mayor porcentaje de presentación de la enfermedad. Finalmente, al 56% de estos pacientes se les diagnosticaba durante el primer año de síntomas. (16)

La esclerosis múltiple es una enfermedad que progresa con el tiempo y da mayor afección al enfermo, es una de las afecciones que se valora para un cálculo de las necesidades de cuidados paliativos, ya que el dolor progresa durante años. (17)

1.1.2. Delimitación del problema

Población costarricense de 15-70 años o más, de ambos sexos diagnosticada con esclerosis múltiple durante el periodo de 1990 al 2019 en Costa Rica.

1.1.3. Justificación

La EM es una de las enfermedades desmielinizantes más importantes, dado a su importancia se han obtenido más estudios sobre su fisiopatología que hoy día es tan controversial. Cada año existen más investigaciones en cuanto a nuevos tratamientos que han sido de mayor beneficio en dicha patología ya que aumentan la calidad de vida de estos pacientes.

Las investigaciones sobre la EM son actualizadas muy constantemente dado a que cada vez se rescata más información con respecto a la etiopatogenia ya sea genética o ambiental la cuales antes no eran tan claras y hoy día conocemos de ciertas teorías que nos guían a un mejor diagnóstico.

La carga de la enfermedad que presenta esta enfermedad desmielinizante alerta tanto a la población mundial como a los profesionales en la salud. Esto ha permitido tener una visión sobre el peso de la enfermedad en determinado país o región en el mundo y prepara a los centros médicos y sus trabajadores para un abordaje más optimizado a la población afectada. Así mismo, advierte a la sociedad sobre el impacto que puede provocar las secuelas de la enfermedad brindando los datos de discapacidad que ha generado en estos pacientes.

Esta investigación proporciona un mejor panorama en la situación en Costa Rica con respecto a ciertos países en donde la enfermedad es más predisponente. Es importante mencionar que esta patología afecta a los pacientes emocionalmente en vista de que su clínica puede ir progresando significativamente llevándolo a un mal pronóstico y consigo a la discapacidad y la imposibilidad de ser funcional tanto en el ámbito laboral como en sus actividades de vida diaria.

1.2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En este trabajo se plantea la siguiente pregunta de investigación, ¿Cuál es la mortalidad y la carga de la enfermedad atribuible a la Esclerosis Múltiple en Costa Rica de 1990 al 2019?

1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1. Objetivo general

Determinar la mortalidad y carga de la enfermedad por esclerosis múltiple en Costa Rica de 1990 al 2019.

1.3.2. Objetivos específicos:

- Determinar la prevalencia por esclerosis múltiple en Costa Rica en el periodo de 1990 al 2019 grupo etario y según sexo.
- Identificar la mortalidad por esclerosis múltiple en Costa Rica en el periodo de 1990 al 2019 según sexo y grupo etario.
- Identificar la mortalidad por esclerosis múltiple en Costa Rica en el periodo de 1990 al 2019 según provincias.
- Comparar los Años ajustados por Discapacidad (AVAD) por esclerosis múltiple en Costa Rica de 1990 al 2019 según sexo y grupo etario.

1.4. ALCANCES Y LIMITACIONES

1.4.1. Alcances

Se determina la carga de la enfermedad por esclerosis múltiple en Costa Rica de 1990-2019, según la base de datos del *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME), en donde se permite un análisis objetivo de los indicadores utilizados como los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) y la prevalencia, lo cual brinda beneficios para investigaciones en el campo de la salud, estudios estadísticos y epidemiológicos a futuro y para establecer planificaciones prioritarias en salud en la población costarricense.

1.4.2. Limitaciones

En la base de datos del GBD, no se cuenta con la incidencia de la carga de la enfermedad atribuible a la esclerosis múltiple dado que no existen características específicas sobre la prevalencia de las enfermedades que son atribuibles a la esclerosis múltiple.

Hay poca investigación y literatura a nivel nacional sobre la mortalidad de esta enfermedad que puede contribuirse a los datos epidemiológicos escasos que existen en el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC).

CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

2.1. MARCO CONCEPTUAL

2.1.1. Definición de Mortalidad

Según la organización mundial de la salud (OMS), el término mortalidad corresponde al número total de defunciones dadas en un lugar, con una causa básica determinada y en un intervalo de tiempo, por otra parte, la causa básica de muerte se define según la Clasificación Internacional de Enfermedades como “la enfermedad o la lesión que desencadenó la sucesión de eventos patológicos que condujeron directamente a la muerte, o a las circunstancias del accidente o acto de violencia que produjeron la lesión mortal” (18)

2.1.2. Carga de la Enfermedad

El primer estudio de la carga de la enfermedad de GBD se dio en el año 1992 por el Banco Mundial sobre inversiones en salud para ser publicado en 1993, este informe fue realizado por Chris Murray en la Universidad de Harvard y Alan López en la OMS en donde colaboraron además una red global compuesta por más de 100 científicos. El mismo cuantificaba los efectos en la salud de más de 100 enfermedades y lesiones en 8 partes del mundo durante el periodo de 1990.(19)

El GBD se caracteriza por elaborar métodos de investigación colaborativo multinacional el cual estima la carga de morbilidad para cada uno de los países en el mundo. Los estudios requieren un empeño constante ya que sus actualizaciones se han realizado anualmente a lo largo del periodo 1990 al 2019 comparando edad, sexo y ubicaciones. El GBD proporciona información sobre la incidencia, prevalencia, las tasas de mortalidad y otros estudios relacionados con otras medidas como los AVAD y la esperanza de vida saludable. (20)

La medición de la carga de la enfermedad permite comparar enfermedades y sus factores de riesgo, su indicador más importante son los AVAD, AVISA o DALYS según sus siglas en inglés, ya que reúne todas las características de información simple, confiable, relevante, inmediata y oportuna.(21)

Los AVAD se pueden definir como los años de vida saludablemente perdidos por morir prematuramente o por vivir con discapacidad. Para calcularla se utiliza la siguiente fórmula:

$$AVAD= \text{Años de vida perdidos} + \text{años vividos con discapacidad} \quad (22)$$

En cuanto al tiempo perdido por morir antes de lo previsto en comparación con la expectativa de vida (Años de Vida Perdidos o AVP) se define según la esperanza de vida referencia los cuales se diferencian según sexo (hombres 80 años y mujeres 82,5 años). (23)

Los Años de Vida con Discapacidad (AVD) mide los años de vida perdidos por vivir en ciertas condiciones que impiden una vida saludable, es decir, los años que viva una persona que presenta algún tipo de discapacidad o lesión que por lo tanto pueda restarle una calidad de vida determinada por alguna causa en específico en un periodo de tiempo específico. El mismo se estima con el número de casos incidentes o prevalentes en el periodo determinado multiplicado por el tiempo en años que dura ese estado de salud hasta su remisión o muerte y además un factor que refleje la severidad de la enfermedad o su peso, este último tiene un rango de 0 a 1, siendo 0 una salud completa y el 1 representativo de muerte. (23)

La metodología empleada para el estudio de la carga de la enfermedad ha sido muy importante ya que ha permitido tener mejor conocimiento de las principales causas de muerte, duración de discapacidades, incidencia y prevalencia. (21)

La prevalencia es una medida de frecuencia utilizada para medir la proporción de personas con alguna patología al momento de evaluar un padecimiento en la población, es decir, el

porcentaje de la población con la enfermedad, por lo cual, no hay tiempo de seguimiento.

(24)

Está dada por la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Número de personas con la enfermedad en un periodo}}{\text{Número total de personas en el mismo periodo}} \times \text{Factor}$$

(25)

2.1.4. Definición de enfermedad desmielinizante

La mielina es una vaina que recubre al axón y mejora la velocidad de conducción de los impulsos nerviosos además de tener una función protectora. El proceso de desmielinización alude a la pérdida de mielina de los axones, estos son de gran importancia dado a que a través de ellos se da el proceso de la transmisión de órdenes y recepción de información de las neuronas, por lo tanto, si hay pérdida de mielina, los impulsos nerviosos son ineficientes y son expuestos al daño dada la pérdida de la función protectora. (26,27)

La mielina se forma a partir de células de la macroglía, los oligodendrocitos en la sustancia blanca del SNC y las células de Schwann que proporcionan mielina al sistema nervioso periférico (SNP). La mielina es un compuesto de proteína-lípido y se pueden formar varias capas en el axón. (28)

Es importante mencionar que varios estudios concluyen que los astrocitos también forman parte importante en el papel de la EM, estas células de la microglía se encuentran exclusivamente en el sistema nervioso y su función destaca en hacer frente a patógenos como parte del sistema inmune. (28)

Los axones son elementos terminales de la neurona que constituyen la sinapsis. Por medio de estos la neurona contacta y transmite la información con otra neurona. (29)

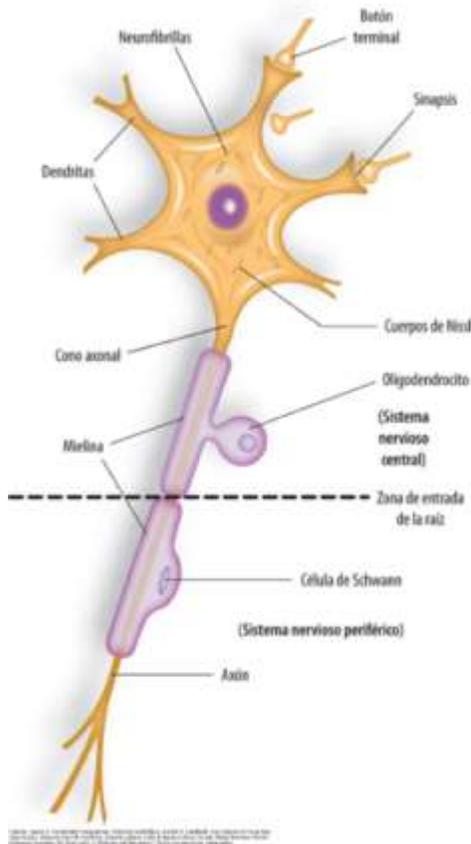


Figura No 1. La Neurona

Fuente: Daniel P. Cardinali, Fisiología humana. (29)

2.2. CONTEXTO TEÓRICO

2.2.1. Mortalidad por esclerosis múltiple.

Son aquellas muertes ocasionadas por la esclerosis múltiple fundamentado por la ecuación de la división del número de muertes asignadas a una patología específica durante un intervalo de tiempo determinado entre el denominador de población en un intervalo de tiempo multiplicado por un múltiplo 10. (30)

La presencia de comorbilidades puede aumentar el riesgo de mortalidad en pacientes con EM, por lo tanto la tasa de mortalidad se ve fuertemente asociada a la presencia de comorbilidades como cardiopatía isquémica, psiquiátricas, diabetes o cáncer. (31)

En Costa Rica, el primer estudio de GBD reporta una tasa de 0.11 muertes por cada 100.000 habitantes, y al igual que a nivel global estas cifras aumentan por año. Para el último estudio dado en el año 2019 las tasas por muerte aumentaron a 0.21 por cada 100.000 habitantes. (11)

2.2.2. Carga de la enfermedad por esclerosis múltiple.

Se puede definir como la pérdida de una vida saludable o muerte prematura dada por la esclerosis múltiple, sus secuelas o discapacidades basándose en la combinación o sumatoria de medidas sintéticas de mortalidad y morbilidad que resultan en los AVP y AVD respectivamente. (23)

Como se ha mencionado anteriormente, esta enfermedad muestra cada vez más registro en el GBD dado a su mejoría en el desarrollo temprano del diagnóstico y la recolección de datos a nivel mundial y nacional. No obstante, es una enfermedad que va en aumento dado a los factores de riesgo propuestos. (9)

Se ha presentado un incremento cada año con respecto a la carga de la enfermedad, sugiriendo datos de un 0.03% durante el primer año de estudio del GBD en 1990, 0.04% en el 2008 y finalmente, para un 0.05% durante el año 2019, esto a nivel global. En Costa Rica este incremento no se omite dado a que las cifras de los AVAD para el año de inicio de estudio en 1990 fueron de 0.02%, de 0.4% para el año 2008, y para el año 2019 se mantuvo en 0.04%. (32)

2.3. Esclerosis Múltiple

2.3.1. Definición

La EM es una enfermedad desmielinizante del SNC de patogenia autoinmune y etiología incierta en donde se pueden ver asociados diversos factores tales como la susceptibilidad genética, factores ambientales en los que se puede incluir la infección crónica por el Virus de Epstein-Barr (VEB), la deficiencia de vitamina D y el tabaco. (33,34)

Esta enfermedad se caracteriza por la triada de la inflamación, desmielinización y gliosis (tejido cicatricial) y pérdida neuronal. Las lesiones en la EM pueden ocurrir en distintos lugares del SNC y en diferentes momentos de su evolución. (35)

2.3.2. Etiología

La etiología es indeterminada, sin embargo, se relacionan ciertos factores ambientales y genéticos que predisponen a la EM.

Se menciona la importancia de la vitamina D por su efecto inmunoregulador y la exposición a la radiación ultravioleta-B (UVB) como fuente endógena más importante de la vitamina D, en donde se aclara que la falta de exposición a dichos factores ambientales se correlaciona con el riesgo a la predisposición de la enfermedad desmielinizante. (7,35)

La vitamina D es un potente regulador de la respuesta inflamatoria e inmunomodulador del cuerpo actuando sobre todo en la inmunidad adaptativa sobre la inmunidad innata. Esta vitamina inhibe el locus de la IL-17 mediante la modificación de la histona deacetilasa 2 (HDAC2) en la región promotora de la IL-17^a, en consecuencia, su deficiencia favorece el perfil Th17.(36,37)

Además, se explica en un estudio en donde se confirma que a mayor latitud mayor predisposición a la EM. Según Principios de Neurología (7): “La enfermedad tiene una prevalencia menor a 1 por 100 000 en regiones ecuatoriales; de 6 a 14 por 100 000 en el sur de Estados Unidos y el sur de Europa; y de 30 a 80 por 100 000 en Canadá, el norte de Europa y el norte de Estados Unidos”, lo cual nos lleva a la deducción de que dichos factores ambientales identificados anteriormente se pueden correlacionar, puesto que a grandes latitudes hay una exposición insuficiente a UVB tanto directamente, sobre todo en los meses de invierno, como indirectamente con el uso prolongado de bloqueadores solares con factor de protección solar (FPS) mayor de 15 el cual bloquea la mayoría de las radiaciones por UVB, , esto además conlleva a la disminución de las concentraciones séricas de vitamina D. (7,35)

La infección tardía por VEB es otra de los factores asociados, aun no se describe como un mecanismo causal determinado de la EM, sin embargo, se establece que existe una producción de concentraciones elevadas de anticuerpos contra antígenos nucleares de VEB latente en donde se predispone al riesgo de EM ya que sobrerregula las enzimas ácido desoxirribonucleico metiltransferasas (DNMT) mencionadas más adelante en este trabajo, esto influye en proliferación celular y estabilidad del genoma. (7,36)

Otro factor ambiental importante para el desarrollo de la EM es el tabaquismo, así mismo, se relaciona con el aumento de recaídas. Este factor altera la modificación del patrón de metilación del ADN el cual será explicado en el apartado de epigenética. Además, activa neutrófilos, macrófagos y monocitos. (36)

En cuanto a la etnia, la raza negra tiene menor incidencia que los caucásicos, independientemente de la latitud o el entorno ambiental en el que residen. Esto nos aclara que el factor genético podría estar por encima del factor ambiental. (7,35)

Cabe mencionar que existen además otros factores genéticos donde se apoya el estudio de ciertos hallazgos de antígenos en el locus de histocompatibilidad (HLA) para el gen HLA-DRB1 en la región de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) el cual se asocia aproximadamente el 10% de riesgo de padecer EM. Se nombran también otros genes de susceptibilidad como el HLA-DR2 y en menor medida, DR3, B7 y A3. Su implicación en la EM se debe a la participación en el sistema inmunitario adaptativo [genes del receptor de interleucina (IL) 7, (CD127), el receptor de IL-2 (CD25) y la molécula LFA-3 coestimulante de células T (CD58)]. (7,35)

Apoyando esta teoría de los genes implicados se puede recalcar que cerca del 15% de los pacientes con esta enfermedad tienen algún familiar con esta afectación. Se observó que existe un riesgo más alto entre los hermanos, por lo tanto los hermanos biológicos tienen una predisposición de tres a cinco veces de desarrollar EM que los medios hermanos, evidenciándose así que el factor genéticos es una de los factores más fuertemente implicados. (35)

2.3.3. Fisiopatología

La EM ha sido estudiada a lo largo del tiempo, se ha mencionado que es resultante de una compleja interacción entre factores ambientales y genéticos que deben coexistir para generar parte importante de la fisiopatología. Se determina que se debe a una lesión en la vaina de la mielina que rodea los axones del SNC la cual protege contra determinados daños inducidos por células T autorreactivas lo que conlleva a la aparición de lesiones o placas. (36)

A lo largo del tiempo se han determinado distintos mecanismos fisiopatológicos en la EM en los cuales se involucran el factor epigenético pero sobre todo el inmunológico, este último a

su vez, está mediado por inmunidad innata la cual es la primera línea de defensa y la inmunidad adquirida en donde comprende tanto la inmunidad celular dada por los linfocitos T, como la inmunidad humoral aludiendo a los linfocitos B. Estos responden contra microbios específicos. (36)

2.3.3.1 Epigenética.

La epigenética se refiere al estudio de los mecanismos que regulan la expresión genética durante el desarrollo embrionario y adulto sin la modificación de secuencias del ácido desoxirribonucleico (ADN) producto de influencias genéticas y ambientales (tabaco, alimentación, ejercicio, deficiencia de vitamina D, VEB, sexo femenino) a los que son expuestos para un desarrollo específico de un fenotipo (riesgo de padecer enfermedades, comportamiento) y así nuestro organismo sufre cambios durante toda la vida. Los tres mecanismos epigenéticos más importantes son la metilación del ADN, la modificación de las histonas y la acción de los ARN no codificantes.(37)

La metilación del ADN es el mecanismo más estudiado ya que es el que se relaciona con el desarrollo de enfermedades, este consiste en la unión de un grupo metilo a un residuo de citosina en la cadena de nucleótidos del ADN la cual se produce en los dinucleótidos citosina-guanina (CpG) y se agrupan en el genoma constituyendo las llamadas islas CpG, este proceso es llevado a cabo por las enzimas ADN metiltransferasas (DNMT). Este curso de metilación se da durante la replicación del ADN por lo tanto cuando una secuencia de CpG obtiene un patrón de metilación determinado, se establece esta modificación lo que permite que se pueda heredar durante la fase de duplicación del ADN. (37)

Como se mencionó anteriormente en etiología de la EM, se ha asociado el factor genético a esta enfermedad ya que durante los últimos años se estudió la existencia de un locus llamado MHC asociado al haplotipo HLA-DR1 Y HLA-DR2 que con frecuencia es transmitido por las madres y están mediados por la metilación del ADN. Además, la presencia de factores ambientales antes citados es imprescindible para provocar los cambios epigenéticos en la enfermedad estudiada. (37)

2.3.3.2 Inmunopatología.

Los estudios inmunopatológicos en la EM se ha esclarecido durante las últimas décadas por lo que existen datos en donde se mencionan varios procesos inmunológicos que se ven implicados en esta patología.

Las células que desempeñan un papel predominante en la inflamación en el SNC (neuroinflamación) son los linfocitos y los macrófagos (microglía) que infiltran la BHE (Barrera hematoencefálica), las mismas también modulan la actividad de la glía y las neuronas por medio de varios mecanismos celulares que determinan la desmielinización y muerte neuronal en estos pacientes. (38)

Estudios inmunopatológicos de la neuroinflamación que se da en la EM refieren que los leucocitos periféricos migran hacia el SNC liberando citocinas las cuales actúan sobre las células residentes del SNC (microglía) para producir aún más citocinas y desencadenar la inflamación, estas citocinas favorecen el perfil efector de Th1 o Th17 de las que se hablará más adelante en donde se produce la inflamación, deterioro neurológico y daño tisular. (36)

Citocinas que actúan en la EM.

Entre las citocinas más importantes, se pueden mencionar IL-23, IL-1, interferón gamma (IFN- γ), el factor de necrosis tumoral (TNF), el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), TGF- β y la IL-9.

- IL-23: Es producida en los tejidos linfoides secundarios y la microglía por las células presentadoras de antígenos (CPA), estabiliza y genera un fenotipo Th efector específico y activa la producción de IL-17A, IL-17F, IL-22 y GM-CSF.
- IL-17: Actúa sobre los astrocitos y microglía, la misma destruye la integridad de la BHE lo que conlleva a la migración de los leucocitos al SNC y finalmente perpetuar el proceso inflamatorio. Por otro lado, induce la producción de otras citoquinas proinflamatorias como IL-21 e IL-22 que pueden causar lesión neuronal.
- IFN- γ : Es producido por los linfocitos, inhibe a la IL-17 favoreciendo así la integridad de la BHE, promueve la fagocitosis de desechos de la mielina e impide la acumulación de productos neurotóxicos. En la EM promueve un papel inhibitorio en el SNC.
- TNF: Es producido por las células mieloides y linfocitos, promueve la apoptosis de los oligodendrocitos, poseen funciones pro y antiinflamatorias.
- GM-CSF: Producidas por las células T y se asocia a condiciones neurodegenerativas de la microglía.
- TGF- β : Inhibe la producción de IL-2, IL12 y disminuye la producción de INF- γ . La expresión de Th1 en el SNC en la EM es dada por esta citocina, y es responsable de la inflamación.

- IL-9: Está asociada a la progresión y regulación de la enfermedad ya que se correlaciona negativamente con la inflamación y degeneración del SNC. (36)

Inmunidad innata.

En cuanto a la inmunidad innata, modulan el proceso fisiopatológico mediante receptores de reconocimiento de patrones tipo Toll (TLR), inflamasomas y células natural killer (NK). (36)

Estudios afirman que existe un papel importante de los astrocitos en la participación de la EM. Estas células de la microglía expresan TLR los cuales se unen a patrones moleculares que se asocian a ciertos patógenos como bacterias y virus así como patrones moleculares asociados a daño y que son liberados después de un daño o muerte celular. Los astrocitos expresan TLR3 y TLR4, el tipo 3 reconoce el ARN de doble cadena el cual es liberado por las células dañadas o infectadas por virus, este proceso induce una respuesta inflamatoria, sin embargo, se ha demostrado que la liberación del TLR 3 a nivel del SNC induce la sobreproducción de citocinas antiinflamatoria interleucina-9 (IL-9), IL-10 e IL-11. En cuanto al TLR-4, su activación junto con el TLR-3 promueven el proceso proinflamatorio mediado por el Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). (38)

Los inflamasomas son proteínas que funcionan como señalización sensibles al daño y al estrés y se asocian con la producción de las citocinas IL-1 β e IL-18 mediante la activación de la caspasa-1 y la piroptosis. (36)

En cuanto a las NK, son una población de linfocitos que fenotípicamente expresan CD16 o CD56 en su superficie en ausencia de CD3. Las NK CD56 es conocida como molécula de adhesión de células neurales, expresan el receptor inhibitor NKG2A, esto sugiere que desempeñan funciones inmunorreguladoras que podrían estar alteradas en la EM, además, en presencia de señales proinflamatorias, estas tienen la capacidad de suprimir la proliferación

de células TCD4+ mediante la secreción de granzima B y receptores de citotoxicidad natural.
(39)

Las CPA regulan a las NK por medio de los receptores para IL-2, IL-15 e IL-18 los cuales conducen a la liberación de IFN- γ , IL-10 e IL-13, TNF- β y GM-CSF. Una citotoxicidad de las NK atenúan la inflamación en la fase aguda por medio de la muerte de células T y microglía aunque perjudican la reparación en la etapa tardía a través de la muerte de células troncales neurales.(36)

Inmunidad adaptativa.

Con respecto a la inmunidad adaptativa, se pueden ver reflejadas tanto la inmunidad celular como la inmunidad humoral.

En cuanto a la inmunidad celular, estudios mencionan que durante años se han observado ciertas células T específicas de la mielina, las mismas expresaban el perfil Th1 y Th17 como predominantes en la fisiopatología de la EM correspondientes de las células TCD4+. (36)

El perfil Th1 se diferencia ya que se activan ante la presencia de IL-12 y se caracteriza por la activación del factor de transcripción T- beta, este último controla la expresión genética que resulta en la producción de IFN- γ y otras moléculas efectoras. El perfil Th17 tienen respuesta principalmente ante la activación de TGF β 1, IL-6, IL-21 o IL-23 y se caracteriza por la expresión del factor de transcripción ROR γ t, esta deriva en la expresión de IL-17 y otras moléculas efectoras. Se ha demostrado que los linfocitos Th17 atraviesan la BHE de forma más eficiente que cualquier otra población de células T. Estos perfiles de células TCD4+ además promueven la activación de microglías, macrófagos, astrocitos y linfocitos B mediante la producción de citocinas y factores de crecimiento activando así, mecanismos neurodegenerativos.(40)

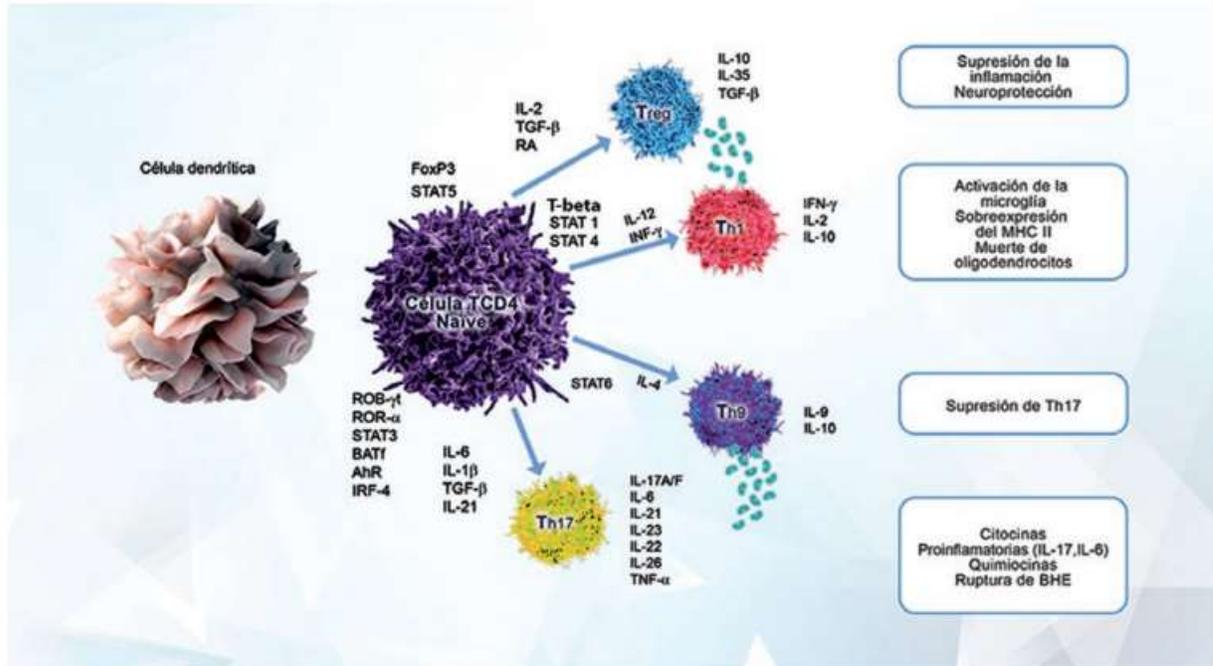


Figura 2. Perfiles efectoras de células TCD4 en EM. La diferenciación de precusores de linfocitos T CD4 + naïve a varios linajes de células T CD4+ se controla a través de factores de transcripción específicos y citocinas estimuladoras e inhibitoras, su desequilibrio puede conducir a autoinmunidad. Las células dendríticas representan un punto fundamental en el desarrollo de tolerancia inmunológica. Promueven respuestas efectoras y supresoras, tal sucede con el perfil Th9 y T_{reg}. Las células dendríticas tolerogénicas podrían ser una alternativa terapéutica en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, como EM. T_{reg} = regulatory T cell, IL = interleucina, TGF-β = transforming growth factor-beta, FoxP3 = fork head box protein P3, STAT = signal transducer and activator of transcription, RA = retinoic acid, TNF = tumour necrosis factor, AhR = aryl hydrocarbon receptor, IRF = interferon regulatory factor, IFN = interferon, LT = lymphotoxin, MHC = major histocompatibility complex, BHE = barrera hematoencefálica.

Figura No. 2. Inmunopatología de la esclerosis múltiple.

Fuente: Cuevas García, Actualidades en la inmunopatología de la esclerosis múltiple. (36)

Otro perfil de células T que se reflejan en esta patología son los linfocitos TCD8+, esta población de células son las más predominantes en las lesiones de EM de 3 a 10 veces más abundantes que las CD4+. El daño axonal está más fuertemente correlacionado con este perfil de células T, además, se ha observado que inducen muerte neuronal. (40)

Las TCD8+ han sido poco estudiadas, ya que se han enfocado más en el papel principal de los linfocitos TCD4+ en la patogénesis de la EM, pero estudios recientes demuestran que también existe una posible implicación de los linfocitos TCD8+. Estos producen mediadores

proinflamatorios como IL-17 y su presencia en el cerebro y LCR se asocia con daño axonal agudo antes mencionado. Se pueden observar funciones efectoras como los mecanismos de citotoxicidad directa a oligodendrocitos, muerte neuronal, desmielinización y producción de citocinas inflamatorias. En los pacientes con EM, los niveles y la función de TCD8+ están disminuidos en sangre periférica.(40)

La citotoxicidad hacia los oligodendrocitos dada por estas células CD8+ es mediada por dos mecanismos, la secreción de los gránulos líticos los cuales contienen perforina y granzimas que pueden generar la ruptura de la membrana celular o la apoptosis y la interacción de FasL con Fas expresado en las neuronas. (40)

Se puede deducir que las células T autorreactivas reconocen a sus blancos específicos y producen todas las citocinas efectoras antes mencionadas las cuales causan desmielinización y pérdida axonal que, a su vez, son mediadas por los macrófagos y anticuerpos. (41)

En relación con la inmunidad humoral, aunque siempre se ha considerado que la respuesta autoinmune en la EM estaba principalmente mediada por células T, existe cada vez más evidencia de la participación de las células B en esta patología. Estas se encuentran elevadas en lesiones del SNC y LCR y conjuntamente muestran expansión clonal e hipermutación. Se puede establecer la producción de citocinas proinflamatorias como la linfotoxina, el TNF α , INF- α e IL-6, además tienen la capacidad de actuar como células presentadoras de antígenos para activar a las células T. De esta manera se puede deducir que la desmielinización se da mediante la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos donde las células NK reconocen y se unen al complejo antígeno-anticuerpo a través del receptor Fc-gamma. Otros mecanismos podrían involucrar la opsonización, fagocitosis y activación del complemento. (36,40)

Además, se ha identificado que las células B producen GM-CSF, lo que promueve la respuesta proinflamatoria mediada por células mieloides. (42)

Las células B producen IL-6 la cual activa a la microglía y además son responsables de la pérdida de la densidad detritica en las placas corticales. Estas también tienen un perfil regulador mediante la activación de IL-10 y pueden actuar como células presentadoras de antígenos. (36)

Como se mencionó al inicio, la destrucción se da en las vainas de mielina que rodean a los axones por lo que se dice que es una enfermedad que ataca principalmente a la sustancia blanca, no obstante, también se puede ver destrucción de sustancia gris. Las lesiones comienzan con un manguito perivenular de tipo inflamatorio dada por los procesos inmunológicos innatos en los que se reconoce la participación de la inmunidad celular como las células T y macrófagos antes mencionados, estas células inmunes mediadas en esta enfermedad se infiltran hacia la barrera hematoencefálica en los sitios de inflamación quedando indemne la pared vascular. Además de estos mediadores de la inmunidad celular, también podemos describir la afectación de la inmunidad humoral ya que una cantidad reducida de linfocitos B infiltran el sistema nervioso, y en las vainas de mielina en degeneración aparecen autoanticuerpos específicos de dicha sustancia y el complemento es activado.(35)

Todos los eventos anteriores conducen a la entrada de calcio, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, redistribución de canales iónicos y deficiencia de energía que dan como resultado la inflamación celular, activación de enzimas degradantes y eventualmente un daño neuronal apoptótico y necrosis. (3)

Las condiciones fisiopatológicas anteriores conducen no solo al daño a los axones, también se relaciona la lesión en el soma de la neurona por esta razón también se dice que el daño en la EM también se da en la sustancia gris, ya que los somas neuronales se concentran en la corteza. En este caso más que una inmunopatología se dan sobre todo daños apoptóticos donde se produce degeneración. Por tal motivo se entiende que la EM no es solo una enfermedad inflamatoria sino también degenerativa. La desmielinización tanto de la materia gris como de la blanca indican pérdida de oligodendrocitos y por lo tanto vainas de mielina, además, cicatrices astrocíticas y placas desmielinizantes.(3)

A grandes rasgos, ante la presencia de algún factor ambiental determinante en la patología conduce a procesos inmunes aberrantes que involucran a los linfocitos T, B y mecanismos innatos en individuos genéticamente predispuestos. Estos procesos aberrantes inician eventos patológicos que resultan en la desmielinización, degeneración neuroaxonal, pérdida sináptica, oligodendrogliopatía en extinción, pérdida de tejido y astrogliosis. (3)

2.3.4. Clínica

La clínica de la EM puede comenzar repentina o insidiosamente, algunos síntomas pueden ser significativos y otros son tan poco acentuados que la persona acude al médico hasta meses o años después o incluso durante la autopsia en donde hay hallazgos de EM en personas sin sintomatología. Podemos encontrar síntomas iniciales en orden de frecuencia como pérdida sensitiva, neuritis óptica, debilidad, parestesias, diplopía, ataxia, vértigo, ataques paroxísticos, síntomas vesicales, signo de Lhermitte, dolor, demencia, pérdida visual, parálisis facial, impotencia, miocimia, epilepsia y caídas. (35)

Con respecto a los síntomas sensitivos, las parestesias se presentan como punzadas, prurito, hormigueo o ardor, además, se puede relacionar la hipoestesia. Se sugiere que una indicación del punto de origen dado en la médula espinal de la perturbación sensitiva da como resultado deficiencias sensitivas del tronco y los miembros pélvicos por debajo de una línea horizontal, esto se acompaña de sensación en banda y constricción alrededor del tronco. Es importante aclarar que el dolor es el síntoma más frecuente en un 50% de estos pacientes. (35)

En cuanto a los signos clásicos de la EM se pueden destacar los siguientes:

- Fenómeno de Uthoff: Aparición de los síntomas neurológicos con el calor.
- Signo de Lhermitte: Sensación eléctrica que baja por la columna vertebral dada por la acción de flexión del cuello hacia adelante.
- Oftalmopléjia internuclear: Paresia de la aducción ocular homolateral en la mirada horizontal pero no en la convergencia debida a la alteración del fascículo longitudinal medial.
- Defecto pupilar aferente: Dada por una neuritis óptica previa, se encuentra un defecto pupilar aferente. (26)

La neuritis óptica es una de las presentaciones más frecuentes en donde se incluye la disminución de la agudeza visual, penumbra visual o menor percepción del color en campo central de la visión. Esto puede evolucionar hasta una pérdida visual, por lo general es unilateral, aunque también puede afectar a ambos ojos. Suele haber dolor periorbitario que se agravan con el movimiento ocular. En cuanto a los datos del fondo de ojo, pueden ser normales o mostrar papilitis. (35)

Con referencia a la debilidad presentada en las extremidades, se puede ver la pérdida de la potencia o de la destreza, fatiga o trastornos de la marcha. En ciertas condiciones se pierde el reflejo tendinoso. La debilidad facial se da por lesión en la protuberancia anular y puede tener manifestaciones muy parecidas a la parálisis de Bell idiopática, pero con la diferencia de que la EM esta debilidad facial no se asocia con pérdida de la sensibilidad ipsilateral del gusto o con dolor retroauricular. (35)

También se puede presentar la ataxia, disartria cerebelosa característica esto como consecuencia de la afectación cerebelosa. El vértigo suele aparecer repentinamente por las lesiones en el tronco del encéfalo, puede ocurrir hipoacusia, pero es poco común. (35)

La espasticidad es acompañada de espasmos musculares espontáneos los cuales son producidos por el movimiento, esta clínica va de moderada a intensa y se da particularmente en las extremidades pélvicas. Se pueden acompañar de espasmos dolorosos e interfieren con el desplazamiento, con el trabajo o incluso con el cuidado personas. (35)

La neuralgia del trigémino, espasmo hemifacial y neuralgia del glosofaríngeo se pueden asociar cuando la lesión desmielinizantes es dada en el punto de entrada o salida de la raíz de los pares craneales V, VII y IX respectivamente. La miocimia facial se encuentra por determinadas contracciones de los músculos de la cara y es consecuencia de lesiones en los fascículos corticobulbares o del trayecto del nervio facial en el tallo encefálico. (35)

Con respecto a los síntomas vesicales, la disfunción está presente en la mayoría de los pacientes con EM, la hiperreflexia del músculo detrusor dada por alteración de la inhibición suprasegmentaria la cual causa polaquiuria, urgencia, nicturia e incontinencia. El titubeo urinario, retención y la incontinencia por rebosamiento es causada por la disinerxia esfinteriana del detrusor consecuencia de una pérdida de la sincronización entre los músculos detrusor y esfinter. (35)

Como resultado de la disminución de la libido, impotencia en varones y disminución de la lubricación vaginal o espasmo de los aductores en mujeres y la disminución de la sensibilidad genital se produce una disfunción sexual en los pacientes con esta enfermedad desmielinizante. (35)

En cuanto a las disfunciones cognitivas en la EM, se ha definido como el síndrome de desconexión o síndrome fronto-subcortical. Entre lo dominios cognitivos más afectados se incluyen la velocidad de procesamiento de información, dificultad de memoria y de la atención, alteración de funciones ejecutivas, en algunos pacientes el déficit de lenguaje e inteligencia y alteración en funciones visuoperceptivas. (43)

La fatiga puede condicionar o potencializar la discapacidad en las personas con EM, esto puede contribuir a la limitación en la actividad y restricciones en la participación, también se relaciona con una disminución de la calidad de vida y cambios laborales. Existe documentación de alteraciones en el funcionamiento físico y las variables de discapacidad, fatiga, tono de miembros inferiores y marcha por lo cual experimentan restricciones en la movilidad y actividades funcionales, determinados problemas físicos, psicológicos, ambientales y económicos. (44)

2.3.4.1 Síndrome clínico aislado.

Es el primer síntoma de una EM y se puede definir como el primer evento neurológico agudo o subagudo el cual puede ser signo de desmielinización (neuritis óptica, síndrome medular, síndrome del tallo), este episodio debe durar entre 24 horas a tres semanas en ausencia de fiebre e infecciones en donde no haya evidencia de encefalopatía aguda o inflamación. Puede existir afectación de una o múltiples áreas del SNC, en tal caso se puede categorizar según

topografía en monofocal el cual conlleva un solo signo o síntoma neurológico o multifocal donde existe más de un signo o síntoma. Este síndrome nos lleva a definir si una persona puede o no desarrollar EM en un futuro basándose en la presencia de lesiones cerebrales detectadas en Resonancia magnética (RM) según los criterios de Mc Donald explicados más adelante en el apartado de diagnóstico. (45)

2.3.5. Evolución de la enfermedad

Existen varias modalidades de la enfermedad en donde se documenta que los pacientes tienen intervalos de meses o años después del episodio inicial antes de que se desarrollen nuevos síntomas o reaparezcan los síntomas iniciales. Se han propuesto cursos evolutivos de la EM:

- Remitente-Recurrente: Comprende el 90% de los casos. Los pacientes pueden tener exacerbaciones múltiples de síntomas en diversos momentos y luego se recuperan de estos ataques en grados variables y con secuelas mínimas, la exploración en esta fase incluye atrofia óptica, nistagmo, disartria y deficiencias piramidales, sensoriales o cerebelosas en algunas o todas las extremidades. Esta etapa conduce casi siempre a una discapacidad cada vez mayor, con debilidad, espasticidad y ataxia de las extremidades, alteración visual e incontinencia urinaria.(26,46)
- Progresiva secundaria: Los pacientes con evolución remitente-recurrente algunas veces entran en un periodo de declinación progresiva llamada esclerosis múltiple progresiva secundaria. Se produce un deterioro continuo de las funciones, sin relación con los ataques agudos, además, origina un grado mayor de discapacidad neurológica fija que la remitente-recurrente. Se dice que representa una etapa tardía de la EM subyacente en forma de remitente-recurrente. (35)

- Progresiva primaria: Es un fenotipo clínico menos común que generalmente es una enfermedad de la médula espinal con declinación clínica constante desde el momento del inicio y con más recurrencias y remisiones. Las personas presentan un deterioro funcional constante e inicia en etapas más avanzadas de la vida (40 años). Desarrolla una incapacidad con rapidez. (26,35)

2.3.6. Diagnóstico

Se puede establecer un diagnóstico de EM solo cuando existe evidencia de lesión en dos o más regiones diferentes de la sustancia blanca central y en diferentes momentos (diseminación en espacio y tiempo), estas lesiones son sugeridas por episodios prolongados o empeoramiento de disfunción neurológica. Algunos signos como alteraciones oculares, del LCR (Líquido Ceforraquideo), y de la neuroimagen, ciertas características típicas como las disautonomías pueden relacionarse con un diagnóstico de EM. (46,47)

El diagnóstico es meramente clínico, aún así, es necesaria la confirmación con exámenes de laboratorio como el perfil inmunológico y el reumatológico, y así descartar otros diagnósticos diferenciales. (48)

Los criterios diagnósticos más utilizados para la EM y que lo apoyan fuertemente es la revisión de los criterios de McDonald en 2017, los mismos se pueden utilizar durante la primera recaída llamada síndrome clínicamente aislado. El diagnóstico se establece con diseminación en tiempo y en espacio que indique la existencia de dos o más ataques atípicos y con evidencia objetiva en la exploración clínica y de imagen en ausencia de otros diagnósticos. (46,48)

La herramienta clave para el diagnóstico es la imagenología por resonancia magnética IMR, la misma permite un diagnóstico temprano y preciso. Los datos que se pueden encontrar son lesiones desmielinizantes diseminadas en el tiempo y el espacio.. Se habla de diseminación en espacio cuando se encuentran dos o más lesiones hiperintensas ya sean sintomáticas o asintomáticas en al menos dos de cuatro localizaciones del SNC (yuxtacortical, periventricular, infratentorial y médula espinal). La diseminación en tiempo puede diagnosticarse con una IMR en donde muestre al menos una nueva lesión hiperintensa en ponderación T2 o T1 con realce de contraste de gadolinio en comparación con la exploración de referencia, o una lesión realizada más una lesión T2 sin relace en cualquier exploración. (48,49)

Tabla No. 1. Criterios de McDonald 2017.

Cuadro 5. Revisión de los criterios de McDonald 2017*.¹³

	Núm. de lesiones con evidencia clínica	Datos adicionales para el diagnóstico
Dos o más ataques clínicos	Dos o más	¿Ninguno? RM*
Dos o más ataques clínicos	Una, antecedente claro de un ataque previo con una lesión en una localización anatómica distinta	¿Ninguno? RM*
Dos o más ataques clínicos	Una	DIS demostrada por un ataque clínico adicional en diferente sitio del sistema nervioso central o por resonancia magnética
Un ataque clínico	Dos o más	DIT demostrada por un ataque clínico adicional o por RM o la demostración de BOC en el LCR
Un ataque clínico	Una	DIS demostrada por un ataque clínico adicional en diferente sitio del SNC o por IRM y DIT demostrada por un ataque clínico adicional o por RM o la demostración de BOC en el LCR

* Este grupo recomienda complementar el diagnóstico realizando imagen de resonancia magnética.

DIS: diseminación en espacio; DIT: diseminación en tiempo; RM: resonancia magnética; BOC: bandas oligoclonales; LCR: líquido cefalorraquídeo; SNC: sistema nervioso central.

Tomado de la referencia 13.

Fuente: Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria, 2019. (48)

Otras pruebas complementarias que se mencionan en diversas literaturas son la tomografía computarizada (TC) y pruebas de LCR. Se describe que a pesar de que el TC no es un método diagnóstico tan sensible como la IRM, puede mostrar atrofia cerebral, agrandamiento de ventrículos cerebrales y lesiones focales de baja densidad en el cerebro, tronco del encéfalo o nervios ópticos además de que las placas agudas pueden generar lesiones anulares con contraste simulando abscesos o tumores. (7,46,47)

Con respecto a los estudios de laboratorio en el LCR, las concentraciones de proteína y de gammaglobulina (IgG) suelen estar elevadas en esta patología, además de un ligero aumento de los leucocitos en donde la mayoría son linfocitos T, sin embargo, estos resultados no son tan precisos dado a su detección en ciertas enfermedades neurológicas, inflamatorias y en algunos trastornos vasculares o neoplásicos del sistema nervioso. También son de utilidad otros métodos diagnósticos como los potenciales evocados visuales, auditivos del tronco encefálico y somatosensitivos, pero son poco sensibles ya que pueden ser característicos de otras anomalías electrofisiológicas multifocales que reflejen alteración en sustancia blanca e la porción central. (46,47)

2.3.7. Tratamiento

El tratamiento se puede dividir en varias categorías:

- Tratamiento modificador de la enfermedad.
- Tratamiento sintomático.
- Tratamiento de recaídas o brotes. (50)

2.3.7.1. Tratamiento modificador de la enfermedad.

Se indica para aquellos pacientes con una EM ya definida, para formas recurrente-remitente o para algunos casos de EM progresiva. Su importancia radica en disminuir la cantidad e intensidad de los brotes y la reducción y retraso de la discapacidad y lesiones observadas mediante RM. La terapia modificadora de la enfermedad de primera línea incluye aquellos medicamentos inmunomoduladores e inmunosupresores que reducen el riesgo de recaída y formación de nuevas lesiones vistas en las imágenes de la RM. (50,51)

Se pueden proponer tres categorías de terapia, incluyendo así la terapia inyectable la cual es menos eficaz pero muy segura, la terapia oral de administración fácil pero con efectos secundarios y la terapia de infusión que genera la máxima eficacia aunque con efectos adversos desfavorables. (51)

Terapia modificadora de la enfermedad para la EM remitente-recurrente.

Para la EM remitente-recurrente se ofrecen terapias modificadoras de la enfermedad inmunomoduladoras e inmunosupresoras. Dentro de las opciones de inmunomoduladores que evidencian mayor eficacia son el interferón beta (IFN β), el acetato de glatiramer, estas como opciones de inyectables, también se emplea la presentación oral como el Fingolimod, Dimetilfumarato, Teriflunomida, dosis acumulada de cladribina y el Siponimod. Con respecto a las terapias de infusión se indican ciertos anticuerpos monoclonales como Alentuzumab, Natalizumab, Ocrelizumab y Rituximab.(51)

- IFN β : Es identificado por sus propiedades antivirales, su actividad en la EM radica en la expresión minusreguladora de moléculas MHC en las CPA, en la reducción de los valores de citocinas proinflamatorias e incremento de las citocinas reguladoras, también inhiben la proliferación de linfocitos T y por último, limitan el movimiento de las células inflamatorias en el SNC. El IFN- β 1a (Avonex) de 30 μ g se administra

vía intramuscular una vez por semana, el IFN- β 1a (Rebif) de 44 μ g se administra de manera subcutánea tres veces por semana, el IFN- β 1b (Betaseron o Extavia) se administra por vía subcutánea alternadamente y el IFN- β 1a pegilado (Plegridy) de 125 μ g se administra por vía subcutánea cada 14 días, este último presenta mejor tolerabilidad ya que permite la administración menos frecuente. Entre los efectos adversos sugieren síntomas similares a la gripe como la fiebre, escalofrío y mialgia y alteración en los datos de laboratorio hepático y linfopenia. (35)

- Acetato de glatirámico: Eficacia similar al IFN- β por lo tanto se considera como alternativa. La dosis consiste en 20mg vía subcutánea todos los días o 40mg tres veces por semana. Sus efectos secundarios residen en episodios de hiperemia cutánea, sensación de opresión torácica, disnea, palpitaciones y ansiedad después de la administración de la inyección.(35)
- Fingolimod: Se piensa que su actividad en la EM múltiple es el secuestro de linfocitos a nivel periférico lo cual inhibe a su vez, su tráfico hacia el SNC. Este fármaco reduce el ataque y mejora en gran medida la gravedad de la enfermedad. Es eficaz para reducir el riesgo de recaída y la progresión de la discapacidad en estos pacientes. Es más tolerado que el IFN- β en dosis bajas. Su administración es de 0,5mg vía oral una vez al día todos los días. Como efectos adversos se pueden mencionar anomalías leves en los laboratorios de función hepática elevados y linfopenia, se puede asociar también el bloqueo cardiaco de primer y segundo grado y la bradicardia. (35,51)
- Dimetil fumarato: No se comprende aún muy bien su mecanismo en la EM, sin embargo, se menciona un efecto antiinflamatorio a través de la modulación de la expresión de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Reduce las crisis y

mejora las mediciones de gravedad de la enfermedad. Su dosis de administración es de 240mg cada 12 horas y sus efectos secundarios abarcan dolor abdominal, náusea, vómito, rubor facial y diarrea y como alteraciones en los datos de laboratorio se pueden relacionar la disminución del recuento de neutrófilos y linfocitos y elevación de enzimas hepáticas.

- Natalizumab: Es un tratamiento de segunda línea y tiene mayor eficacia pero menos experiencia de uso. Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se adhiere a la superficie de los linfocitos impidiendo que se unan a las células endoteliales y evitando que traspasen la BHE y entren al SNC. Reduce el índice de intensidad y de ataque de la EM y es perfectamente tolerado. Se administran dosis de 300mg en infusión intravenosa una vez al mes. Pocos pacientes presentan efectos adversos como anafilaxia y desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra la molécula sin embargo el mayor riesgo es el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva. (35)

- Ocrelizumab: Este es un anticuerpo monoclonal el cual es dirigido contra la molécula CD20 presente en los linfocitos B maduros. Este fármaco agota rápidamente estas células por toxicidad celular dependiente de anticuerpos y citotoxicidad dependiente del complemento lo cual deduce a una interrupción en el tránsito de las mismas al SNC y así la reducción en la presentación de antígenos y modulación de la secreción de citocina por parte de los linfocitos B. Se administran 600mg por infusión intravenosa cada 24 semanas en dos infusiones de 300 mg espaciadas 2 semanas para la primera dosis y luego una sola infusión de 600mg en las posteriores dosis. Puede aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

Terapia modificadora de la enfermedad para la EM progresiva primaria o secundaria.

Se utilizan dosis altas de IFN- β ya que se ha comprobado una mayor eficacia con el uso de este fármaco en esta evolución en el momento de la recurrencia aguda. Sin embargo aún no hay muchos estudios al respecto. Otros fármacos que se pueden asociar pero que aún no hay estudios conclusos son la Azatriopina de 2 a 3mg/kg al día, el metrotexato de 7.5 a 20mg/semana el cual lentifica el avance de la disfunción de las extremidades superiores. (35)

2.3.7.2. Tratamiento sintomático.

- Dolor: El dolor neuropático asociado en los pacientes con EM es causado por el daño a la mielina y los axones, es presentado como disestesia, neuralgia del trigémino, espasmos tónicos dolorosos, signo de Lhermitte y otros. El tratamiento para el dolor se hace escalonadamente con monoterapia hasta las dosis máximas antes de pasar a politerapia. Entre los fármacos utilizados están los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco y paracetamol; anticonvulsivantes y antidepresivos como gabapentina, carbamazepina, lamotrigina, pregabalina y amitriptilina; esteroides y antiespasmódicos, de estos últimos los más conocidos son baclofeno y la tizanidina los cuales son utilizados para el dolor causado por espasmos tónico doloroso. (50)
- Fatiga: La fatiga se puede relacionar directamente con el proceso de la desmielinización en la EM, aunque también hay datos que apoyan la teoría de su producción por trastornos del sueño, uso de medicamentos, trastornos del estado de ánimo como la depresión y la ansiedad, deficiencia de vitamina D, entre otros. Dentro del tratamiento farmacológico se puede mencionar el sulfato de amantadina a dosis diarias de 200-400mg al día, el cual da una mejoría moderada de la fatiga,

concentración, memoria y resolución de problemas. Otros medicamentos que se pueden mencionar es la Pemolina en dosis de 75mg, L-Carnitina 1g dos veces al día y modafinilo de 200 a 400mg al día, sin embargo, se ha documentado un mejor efecto de la amantadina sobre estos últimos fármacos. (50)

- Espasticidad: El objetivo es lograr un manejo integral incluyendo la terapia farmacológica y la no farmacológica. Dentro de la no farmacológica se puede mencionar el ejercicio, fisioterapia, hidroterapia, evitación de factores desencadenantes como fiebre, infección, uso de medicamentos, estrés, entre otros. Los medicamentos más eficaces son el baclofeno de 20 a 120mg al día el cual es de primera elección, diazepam de 2 a 40mg al día o el clorhidrato de ciclobenzaprina de 10 a 60 mg al día. (35,50)
- Síntomas vesicales: Para el tratamiento de la disfunción vesical se comienza con restricción de líquidos y con respecto a los fármacos se pueden asociar los anticolinérgicos como la oxibutinina de 5 a 15mg al día y tolterodina de 2 a 4mg al día. En cuanto a la disinergia del detrusor puede mostrar mejoría con el uso de fenoxybenzamina de 10 a 20mg al día o se relaciona también la terazosina de 1 a 20mg al día. Con respecto a la pérdida de la contracción refleja de la pared vesical, se recomienda el uso de betanecol de 30 a 150mg al día.(35,50)
- Ataxia o temblor: Suele ser un estado intratable sin embargo en algunas ocasiones es útil la asociación de clonazepam en dosis de 1.5 a 20mg al día, primidona de 50 a 250mg al día, propranolol de 40 a 200mg al día u ondasentrón de 8 a 16mg al día. (50)

2.3.7.3. Tratamiento de recaídas o brotes:

Este se define como la aparición de síntomas y signos de disfunción neurológica central causados por desmielinización aguda inflamatoria (motor, sensitivo, sensorial, cerebeloso, esfinteriano) de más de 24 horas de duración que son atribuibles a EM en ausencia de fiebre o infección. (7)

El tratamiento se enfoca en el uso de corticoesteroides, 1g de metilprednisolona intravenosa al día durante 3 a 5 días, seguidos de pauta descendente de corticoides orales como prednisona 60 a 80mg cada 24 horas por una semana con reducción gradual para evitar la privación. Como última opción se puede asociar la plasmaféresis. (46)

CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO

3.1. ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN

El enfoque de esta investigación es de tipo cuantitativo, en donde los datos obtenidos son recopilados de información medida en parámetros numéricos desde métodos estandarizados o semi estandarizados con el objetivo de analizar este tema de investigación y probar una hipótesis. (53)

3.2. TIPO DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio se basa en el tipo de investigación descriptivo dado a que la base de datos en donde fueron recolectados, no han sido manipulados por lo cual solo se realiza un análisis y asociación de las variables del tema de investigación.

Según Metodología de la investigación (53): “Se busca especificar las propiedades, las características y los perfiles de personas, grupos, comunidades, procesos, objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a un análisis”

3.3. UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO

A continuación, se plantea el área de investigación de este estudio: el área de estudio es Costa Rica en el transcurso de 1990 al 2019.

3.3.1. Población

La población determinada en esta investigación son todos los habitantes de Costa Rica de ambos sexos que se encuentran entre el rango de edad de 15-70 años o más.

3.3.2. Muestra

Debido al tipo de estudio el mismo no permite la utilización de muestra.

3.3.3. Criterios de inclusión y exclusión

Para el desarrollo de la investigación se toma en cuenta criterios de inclusión los cuales registran aquellos requisitos que debe presentar la muestra para poder ser incluida. Los criterios de exclusión indican condiciones con las que cuenta el individuo que no le permiten formar parte de la muestra.

Tabla No. 2. Criterios de inclusión y exclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Habitantes de Costa Rica.	No se utilizan criterios de exclusión.
Personas según grupos de edades 15-49 años, 50-69 años, 70 + años	
Personas de ambos sexos.	
Población entre 1990 y 2019.	

Fuente: Elaboración propia, 2022

3.4. INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los datos de este estudio fueron obtenidos según mortalidad para los grupos etarios de 15-70 años o más en ambos sexos durante el periodo de 1990 al 2019 según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) y según parámetros de años de vida ajustados por discapacidad y prevalencia en los grupos etarios de 15-70 años o más en ambos sexos en el periodo de 1990 al 2019 según la clasificación del Instituto Internacional de Métricas en Salud (IHME) y se organizan en una base de datos creada con tablas en Excel.

3.5. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El diseño de la investigación es de tipo no experimental debido a que no se interviene ni modifica la información, y de tipo transversal dado a que se utilizan los datos publicados por Global Burden of Disease (GBD) y el INEC en el periodo de 1990 al 2019.

Se trata de un estudio de tipo descriptivo en donde describe las características de interés de la población estudiada en este tema de investigación, se analizan y cuantifican sin intervenir ni modificar la información.

3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla No. 3. Operación de Variables

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Instrumento
Determinar la prevalencia por esclerosis múltiple en Costa Rica en el periodo de 1990 al 2019 según sexo y grupo etario	Prevalencia	Cantidad de casos existentes en la población durante el periodo	Número de personas con una enfermedad entre el número de la población total	Número de casos Total de la población	Tasa de prevalencia	Datos del Instituto de Métricas y Evaluación de la Salud (IHME)
	Sexo	Condición que define entre mujer y hombre	Corresponde a la distribución de la prevalencia según sea hombre o mujer	Hombre Mujer	Población masculina y femenina	IHME
	Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde el momento de su nacimiento hasta la fecha	Corresponde a los grupos de 15 a los 70 años o más que padecen de la enfermedad en un periodo determinado	Grupos etarios	Edad	IHME

Identificar la mortalidad por esclerosis múltiple en Costa Rica en el periodo de 1990 al 2019 según sexo y grupo etario.	Mortalidad por esclerosis múltiple 'por sexo y grupo etario	Número de muertes causadas por la patología en investigación según edad y sexo	Defunciones por patología dividido entre la población en específico de un lugar geográfico y en un momento específico en el tiempo.	Número de muertes por una patología en específico. Población específica en un sitio geográfico y momento en el tiempo específico	Tasa de mortalidad por cada 100 000	INEC
	Sexo	Condición que define entre mujer y hombre	Corresponde a la distribución de la mortalidad según sea hombre o mujer	Hombre Mujer	Población masculina y femenina	IHME
	Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Corresponde a los grupos de 15 a los 70 años o más que murieron por la enfermedad en un periodo determinado	Grupos etarios	Edad	IHME
Identificar la mortalidad por esclerosis múltiple en Costa Rica en el	Mortalidad por esclerosis múltiple	Número de muertes causadas por la patología en investigación según provincia	Defunciones por patología dividido entre la población específica de un lugar geográfico y en	Número de muertes por una patología en específico.	Tasa de mortalidad por cada 100 000	INEC

período de 1990 por
al 2019 según provincia
provincias.

un momento
específico en el Población
tiempo. específica en un
sitio geográfico y
momento en el
tiempo específico

Fuente: Elaboración propia, 2022

3.7. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La recolección de datos para la presente investigación se realizó mediante el Instituto Internacional de Métricas en Salud y la herramienta de GBD y el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. En cuanto a la herramienta utilizada en el IHME, posterior a acceder a la plataforma se filtran los datos de prevalencia según sexo, grupo etario y provincia del periodo en estudio por medio de “*GBD Results tool*” con el código B.5.4 correspondiente a la patología en estudio. Con respecto a los datos brindados por el INEC son proporcionados por el centro de información en el área de servicios de información y divulgación estadística por el personal a cargo en la misma institución según el código G350 del CIE-10 correspondiente a la patología en investigación.

Los datos de mortalidad dados por el INEC se dan por número de personas fallecidas y no así por tasas, por lo cual corresponde solicitar la información específica necesaria para el cálculo de las tasas de mortalidad como lo es el número de población total según provincia, sexo y grupo etario.

Los resultados alojados tanto por el GBD como los del INEC mostraron que la población menor a 14 años en ambos sexos y para todas las provincias del país en estudio no tenían cifras significativas en la patología de esclerosis múltiple, tanto para la carga de la enfermedad como de la mortalidad por lo cual no se toman en cuenta en el presente estudio dichos grupos etarios antes de los 14 años.

La fórmula utilizada con el fin de realizar el cálculo de la mortalidad involucrada en la presente investigación es la siguiente:

Tasa de Mortalidad

$$\text{Tasa de mortalidad} = \frac{\text{Defunciones}}{\text{Población en estudio}} \times 100\,000$$

CAPÍTULO IV PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

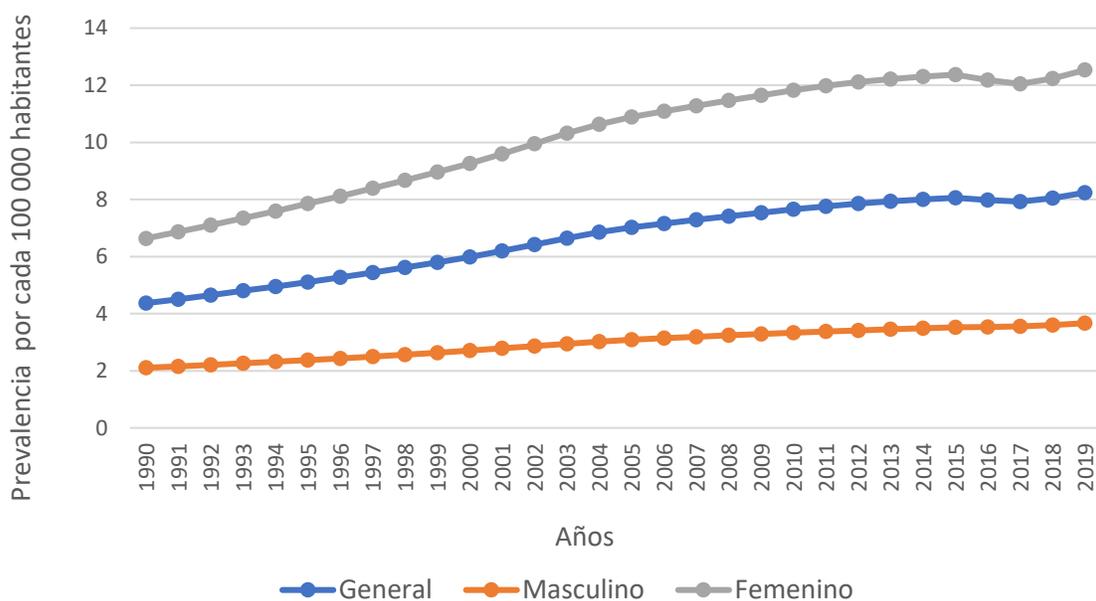


Figura No.3. Prevalencia de la esclerosis múltiple según sexo para las edades en estudio en Costa Rica de 1990 al 2019.

Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos del IHME.

Se observa una tendencia al incremento en cada periodo ya que existe un acrecentamiento activo muy evidente en el esquema anterior. En general, se registró que, para el principio del estudio, se mostró una tasa de 4.36 por cada 100 000 habitantes de ambos sexos para el año 1990, concluyendo la investigación con una tasa de prevalencia de 8.23 por cada 100 000 habitantes en el año 2019 evidenciando así una aumento del doble aproximadamente durante el periodo de 1990 al 2019.

El año que mostró la tasa de prevalencia por esclerosis múltiple más elevada fue durante el año 2019 con un 8.23 por cada 100 000 habitantes para ambos sexos. Se destaca que dicha tasa de prevalencia predomina en el sexo femenino en comparación con el masculino durante todos los periodos en estudio.

La tasa más baja registrada se da por parte del sexo masculino al inicio del periodo en estudio para el año 1990 con un 2.10 por cada 100 000 habitantes.

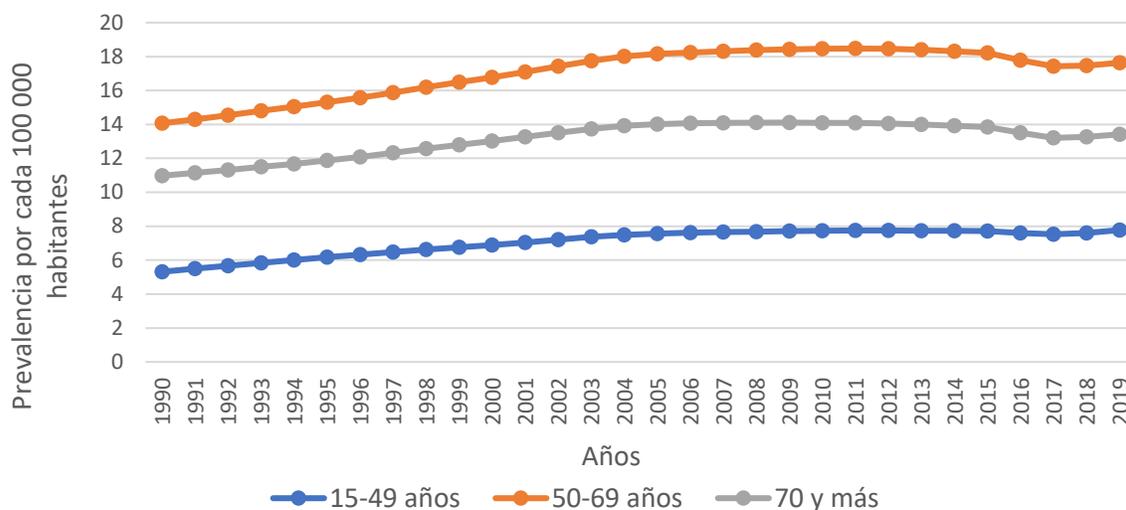


Figura No.4. Prevalencia de la esclerosis múltiple según grupos etarios para ambos sexos en Costa Rica de 1990 a 2019.

Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos del IHME.

El grupo etario que presenta una mayor tasa de prevalencia es el que comprende las edades de 50 hasta los 69 años en donde se reporta desde el inicio en el año 1990 un 14.06 en comparación con la población de 15 a 49 años con 5.31 y la población de 70 o más años con 10.97, esto por cada 100 000 habitantes. Durante el estudio ocurre un incremento en la prevalencia de la esclerosis múltiple en todas las edades, este se da desde 1990 hasta 2011, en donde permanecen rangos según grupo etario de 15 a 49 años con un 7.74, para las edades de 50 a 69 años un 18.47 y un 14.08 para los pacientes de 70 años o más durante el año 2011. La mayor tasa de prevalencia reportada en los pacientes con esclerosis múltiple fue de 18.47 por cada 100 000 habitantes en el grupo etario de 50-69 años en el año 2011.

Tabla No. 4. Tasa de mortalidad de la esclerosis múltiple según provincias (San José, Puntarenas y Heredia) en ambos sexos y en todas las edades en estudio en Costa Rica de 1990 al 2019.

	SAN JOSÉ			PUNTARENAS			HEREDIA		
	General	Masculino	Femenino	General	Masculino	Femenino	General	Masculino	Femenino
1990	0.39	0.2	0.57	-	-	-	-	-	-
1991	0.09	-	0.18	-	-	-	0.4	0.81	-
1992	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1993	0.27	0.18	0.35	-	-	-	-	-	-
1994	0.35	0.18	0.52	-	-	-	0.36	0.72	-
1995	0.08	-	0.16	-	-	-	-	-	-
1996	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1997	0.16	-	0.31	-	-	-	0.32	-	0.63
1998	0.07	0.16	-	-	-	-	-	-	-
1999	0.3	0.15	0.45	-	-	-	-	-	-
2000	0.14	-	0.28	-	-	-	-	-	-
2001	0.28	0.14	0.42	-	-	-	-	-	-
2002	0.14	-	0.28	-	-	-	0.26	-	0.52
2003	0.21	0.14	0.27	-	-	-	-	-	-
2004	0.48	0.28	0.69	-	-	-	-	-	-
2005	0.13	-	0.27	-	-	-	0.73	-	1.47
2006	0.13	-	0.27	0.24	-	0.5	0.23	0.47	-
2007	0.13	-	0.26	-	-	-	-	-	-
2008	0.13	0.27	-	-	-	-	0.22	-	0.46
2009	0.13	0.13	0.13	-	-	-	-	-	-
2010	0.19	0.13	0.26	0.22	0.44	-	-	-	-
2011	0.13	-	0.25	-	-	-	-	-	-
2012	0.12	-	0.25	0.22	-	0.45	0.42	0.42	0.42
2013	0.25	0.38	0.12	-	-	-	0.21	0.41	-
2014	0.25	0.12	0.37	-	-	0	0.2	-	0.41
2015	0.31	0.12	0.49	-	-	0	0.4	0.4	0.4

Continuación de tabla N.4.

	<i>SAN JOSÉ</i>			<i>PUNTARENAS</i>			<i>HEREDIA</i>		
	<i>General</i>	<i>Masculino</i>	<i>Femenino</i>	<i>General</i>	<i>Masculino</i>	<i>Femenino</i>	<i>General</i>	<i>Masculino</i>	<i>Femenino</i>
2016	0.18	0.25	0.12	-	-	0	-	-	-
2017	0.24	0.24	0.24	-	-	0	-	-	-
2018	0.3	-	0.64	0.41	-	0.84	0.19	-	0.39
2019	0.12	-	0.24	-	-	0	0.38	0.38	0.38

Fuente: Elaboración propia según datos del INEC.

En la tabla anterior se muestra que para la provincia de San José la tasa de mortalidad es predominante ya que los datos estadísticos son mayores con respecto a las demás provincias. Se puede observar que el sexo femenino predomina en los datos de las tasas de mortalidad, mostrando la cifra más elevada durante el año 2004 con una tasa de mortalidad de 0.69 por cada 100 000 habitantes. Para el año 2013 se reporta una tasa de 0.38 muertes por sexo masculino, mostrando la tasa más elevada durante el periodo de estudio para los hombres.

Se reporta una menor tasa de mortalidad en la provincia de Puntarenas con respecto a la provincia de San José . Se destaca que el sexo femenino sigue predominando en cuanto a la tasa de mortalidad por EM reportándose un mayor número de muertes para el año 2018 un 0.84 por cada 100 000 habitantes, Sin embargo, las estadísticas indican que en la mayor parte del periodo en estudio se mantienen cifras de 0 muertes tanto para el sexo femenino como para el sexo masculino.

Con respecto a la tasa de muerte por esclerosis múltiple en hombres, el único dato que se reportó fue para el periodo del 2010 en donde se registra una tasa de 0.44 por cada 100 000 habitantes.

Para la provincia de Heredia se puede ver una mayor tasa de mortalidad con respecto a la de Puntarenas, sin embargo, no supera a la provincia de San José. El pico más alto se dio en el periodo del 2005 en donde el sexo femenino tuvo una tasa de 1.47 por cada 100 000 habitantes.

Se puede analizar que no hay una diferencia significativa de tasas de mortalidad de sexo femenino con respecto al masculino para la provincia de Heredia, ya que las fluctuaciones no son tan significativas por lo que se puede observar que la tasa de mortalidad tanto del sexo masculino como del femenino son semejantes. Podemos ver picos estadísticos de mortalidad por EM en el sexo masculino para el año 1991 con 0.81 por cada 100 000 habitantes, en 1994 con 0.72, en el periodo del 2006 con 0.47, en el año 2013 con cifras de 0.41, y finalmente, para el año 2019 se reportó una tasa de 0.38, este último no solo para el sexo masculino sino también para el sexo femenino.

Tabla No. 5. Tasa de mortalidad de la esclerosis múltiple según provincias (Alajuela, Limón, Guanacaste y Cartago) en ambos sexos y en todas las edades en estudio en Costa Rica de 1990 al 2019.

	ALAJUELA			LIMÓN			GUANACASTE			CARTAGO		
	General	Masculino	Femenino	General	Masculino	Femenino	General	Masculino	Femenino	General	Masculino	Femenino
1990	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1991	0.19	-	0.38	-	-	-	-	-	-	0.30	-	0.61
1992	0.18	0.36	-	-	-	-	-	-	-	0.29	-	0.60
1993	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1994	0.17	-	0.34	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1995	0.16	-	0.33	0.37	0.71	-	0.42	-	0.85	-	-	-
1996	0.16	-	0.32	-	-	-	-	-	-	0.52	-	1.06
1997	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.25	0.51	-
1998	0.30	-	0.60	-	-	-	-	-	-	0.49	0.49	0.49
1999	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.23	0.47	-
2000	-	-	-	-	-	-	0.37	-	0.76	0.22	0.44	-
2001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2002	-	-	-	0.27	-	0.58	0.35	-	0.72	0.44	0.43	0.44
2003	0.12	0.25	-	0.27	-	0.57	-	-	-	0.21	-	0.44
2004	0.12	-	0.25	0.26	0.51	-	0.67	-	1.37	0.21	0.42	-
2005	0.24	0.24	0.25	-	-	-	0.32	-	0.67	-	-	-
2006	0.24	0.23	0.24	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	0.23	-	0.48	-	-	-	-	-	-	0.62	0.82	0.42
2008	0.23	0.22	0.23	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2009	0.34	-	0.70	0.24	-	0.52	-	-	-	0.20	-	0.41
2010	-	-	-	0.24	-	0.51	0.29	-	0.60	-	-	-
2011	0.22	-	0.45	-	-	-	-	-	-	0.19	-	0.40
2012	0.21	0.21	0.22	-	-	-	0.28	0.56	-	0.19	0.39	-
2013	0.10	-	0.21	-	-	-	-	-	-	0.58	1.16	-

Continuación de tabla N.5.

	ALAJUELA			LIMÓN			GUANACASTE			CARTAGO		
	General	Masculino	Femenino	General	Masculino	Femenino	General	Masculino	Femenino	General	Masculino	Femenino
2014	0.31	0.20	0.43	-	-	-	-	-	-	0.19	0.38	-
2015	0.10	-	0.21	0.23	-	0.47	-	-	-	0.19	0.38	-
2016	0.30	0.20	0.41	0.22	-	0.47	0.26	-	0.54	0.57	0.37	0.76
2017	-	-	-	0.22	-	0.46	-	-	-	-	-	-
2018	0.29	-	0.60	0.44	-	0.91	-	-	-	0.74	0.37	1.13
2019	-	-	-	0.21	0.42	-	-	-	-	0.74	-	1.49

Fuente: Elaboración propia con datos del INEC.

Con respecto a la tabla anterior, la mortalidad en la provincia de Alajuela tuvo la mayor tasa registrada en sexo femenino en el periodo del 2009 con cifras de 0.70 muertes por cada 100 000 habitantes.

En cuanto al sexo masculino se documenta para el año 1992 el pico más alto de muertes masculinas por la enfermedad en estudio, con una tasa de 0.36 por cada 100 000 habitantes. Además se evidencian varios años en los que no hubo mortalidad por esclerosis múltiple.

Los datos relacionados con la mortalidad en la provincia de Limón tienen el mismo predominio de tasas de mortalidad por esclerosis múltiple por parte sexo femenino con respecto a las otras provincias, ya que, en esta provincia las tasas con mayor significancia la muestran las mujeres. Durante el periodo del 2018 se mostró un pico muy alto de mortalidad femenina con cifras de 0.91 por cada 100

000 habitantes en relación con los otros años en estudio. La tasa más alta registrada por parte del sexo masculino fue de 0.71 por cada 100 000 habitantes en el año 1995.

Se registra que para el año 2004 hubo una tasa de mortalidad muy elevada con respecto a los demás años, documentado una cifra de 1.37 por cada 100 000 habitantes femeninas en la provincia de Guanacaste. El único año en el que se registraron muertes en el sexo masculino fue en el año 2012 con una tasa de 0.56 por cada 100 000 habitantes. Esto nos indica que el sexo femenino es el que se relaciona más con muertes por esclerosis múltiple, pero esto se resalta sobre todo en la provincia de Guanacaste.

En la provincia de Cartago se muestran varios registros en casi todos los periodos en estudio. Se puede observar que para el periodo del 2019 se vio el pico más alto de mortalidad en el sexo femenino con una tasa de 1.49 por cada 100 000 habitantes.

En cuanto al sexo masculino, se vio el máximo registro en mortalidad en el año 2013 con 1.16 por cada 100 000 habitantes.

El sexo femenino registra más tasas de muertes que el sexo masculino durante el transcurso de los periodos de 1990 al 2019, incluso se puede observar que en muchas ocasiones no se han registrado muertes masculinas por esclerosis múltiple.

Se puede deducir que en general, la mortalidad en cada una de las provincias en Costa Rica es muy baja o nula para la mayoría de los periodos en algunas provincias. La tasa de mortalidad se encuentra más concentrada a nivel de la capital puesto que registran mayores datos tanto para el sexo masculino como para el femenino.

Tabla No. 6. Mortalidad de la esclerosis múltiple según sexo en Costa Rica de 1990 al 2019.

	GENERAL	MASCULINO	FEMENINO
1990	0.13	0.06	0.20
1991	0.12	0.06	0.19
1992	0.06	0.06	0.06
1993	0.09	0.06	0.12
1994	0.17	0.11	0.24
1995	0.11	0.05	0.17
1996	0.08	-	0.17
1997	0.11	0.05	0.16
1998	0.13	0.10	0.16
1999	0.13	0.10	0.16
2000	0.10	0.05	0.15
2001	0.10	0.04	0.15
2002	0.17	0.04	0.30
2003	0.14	0.09	0.19
2004	0.28	0.19	0.39
2005	0.18	0.04	0.33
2006	0.14	0.09	0.18
2007	0.16	0.09	0.23
2008	0.11	0.13	0.09
2009	0.15	0.04	0.27
2010	0.13	0.08	0.17
2011	0.10	-	0.22
2012	0.19	0.17	0.21
2013	0.19	0.29	0.08
2014	0.18	0.12	0.25
2015	0.20	0.12	0.29
2016	0.22	0.16	0.28
2017	0.10	0.08	0.12
2018	0.33	0.03	0.64
2019	0.21	0.07	0.35

Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos desde el INEC.

Se deduce que con frecuencia en la mayor parte de los periodos en estudio la tasa de mortalidad está dada por el sexo femenino con respecto al masculino, llegando a su mayor punto en el año 2018 con un 0.64 por cada 100 000 habitantes.

En el año 2013 las cifras de mortalidad masculinas rebasaron a las de la mortalidad femenina, recopilando así una tasa de 0.29 en los hombres y 0.08 en mujeres.

Se puede observar que durante los años 1996 y 2011 no hubo muertes por parte del sexo masculino. Durante todos los periodos se vieron significativas fluctuaciones, sin embargo, para los últimos años de estudio se observó incrementos con respecto al inicio de los periodos en investigación.

Tabla No. 7. Mortalidad de la esclerosis múltiple según grupo etario en Costa Rica de 1990 al 2019.

	15-49 AÑOS	50-69 AÑOS	70 O MÁS
1990	0.19	0.34	-
1991	0.12	0.33	1.03
1992	0.06	-	0.99
1993	-	0.31	1.92
1994	0.28	0.30	-
1995	0.05	0.58	0.89
1996	0.10	0.28	-
1997	0.10	0.54	-
1998	0.10	0.52	0.79
1999	0.14	0.25	0.76
2000	0.09	0.48	-
2001	0.09	0.46	-
2002	0.13	0.44	1.36
2003	0.17	0.42	-
2004	0.08	1.81	0.63
2005	0.17	0.76	-
2006	0.08	0.18	1.78
2007	0.16	0.17	1.14
2008	0.16	-	0.55
2009	0.07	0.79	-
2010	0.11	0.30	0.51
2011	0.07	0.14	0.99
2012	0.07	0.82	0.48
2013	0.11	0.52	0.92
2014	0.07	0.37	1.79
2015	0.03	0.85	0.86
2016	0.03	0.94	0.83
2017	0.07	0.11	0.80
2018	0.22	0.66	1.92
2019	0.14	0.42	1.10

Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos desde el INEC.

Existe mayor predisposición de tasas de mortalidad por parte del grupo etario de 70 o más años, sin embargo se puede ver que las personas de 50-69 años también muestran varias tasas de mortalidad durante casi todos los años en estudio.

Durante los años 1993 y 2018 se observaron las mayores tasas registradas, esto en personas de 70 años o más con 1.92 por cada 100 000 habitantes para ambos periodos.

Se visualiza una menor mortalidad por parte de los grupos etarios de 15-49.

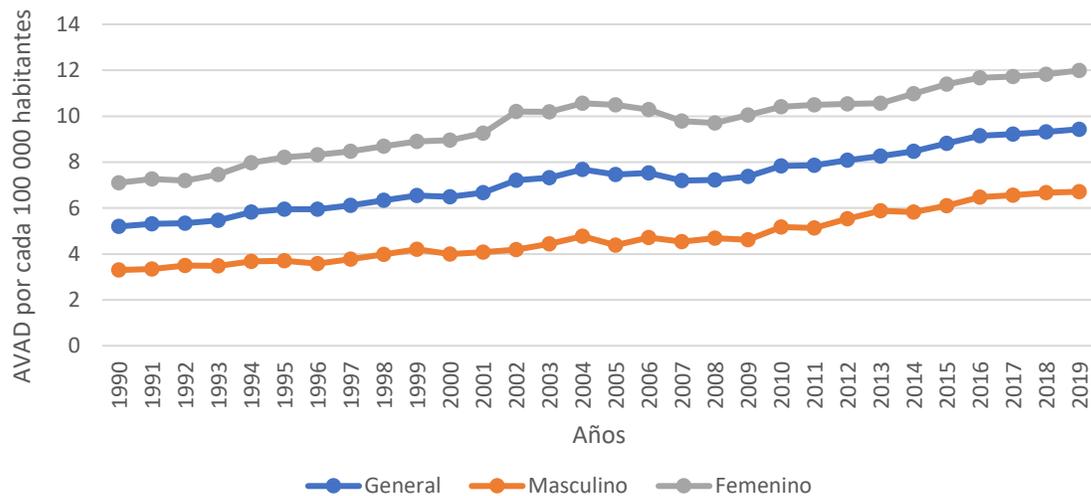


Figura No.5. Años de vida ajustados por discapacidad en la esclerosis múltiple según sexo, Costa Rica de 1990 al 2019.

Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos desde el INEC.

Según el gráfico anterior se puede deducir que el sexo femenino permanece con tasas de años de vida ajustados por discapacidad más altas que el sexo masculino.

Se documenta que la mayor cifra alcanzada fue durante el periodo del 2019 en donde el sexo femenino tuvo una tasa de AVAD de 11.98 por cada 100 000 habitantes.

Con respecto al sexo masculino el año que registró mayor AVAD fue igualmente en el periodo del 2019 con una cifra de 6.70 por cada 100 000 habitantes.

En ambos sexos se puede ver un leve aumento desde el inicio del periodo en estudio en el año 1990 al año 2019.

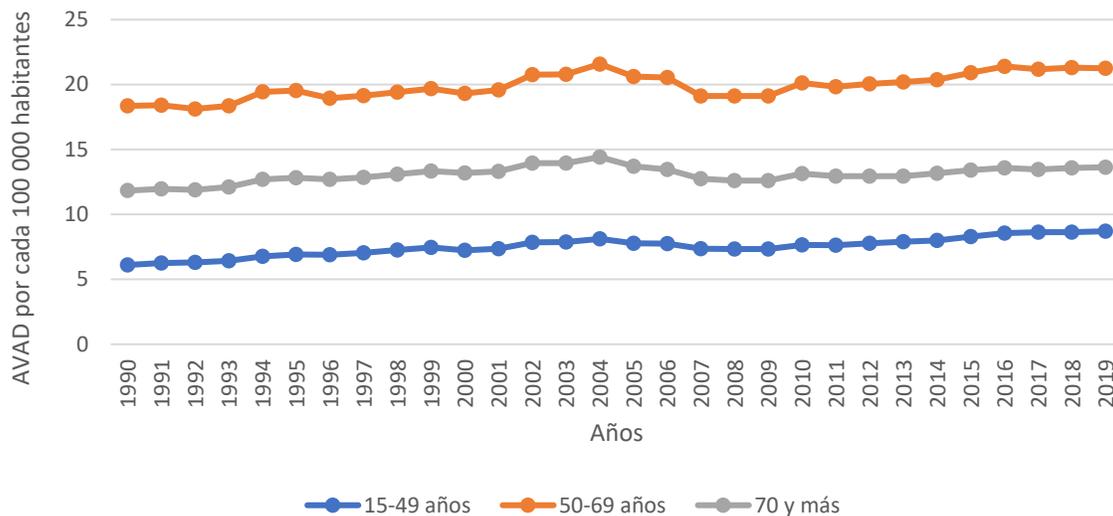


Figura No.6. Años de vida ajustados por discapacidad en la esclerosis múltiple según grupo etario, Costa Rica de 1990 al 2019.

Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos desde el INEC.

El grupo etario que muestra más tasas de AVAD es el de 50-69 años, su tasa inicial fue de 18.34 para el año 1990, terminando con 21.24 por cada 100 000 habitantes en el año 2019 lo cual demuestra un leve aumento periodo tras periodo, sin embargo, la cifra más alta alcanzada fue durante el año 2004 con una tasa de 21.57.

Con respecto a los otros grupos etarios, la tasa más alta obtenida por el grupo de 15-49 años fue de 8.70 para el año 2019, y para el grupo etario de 70 o más años, la cifra más alta de AVAD fue en el año 2004 con una tasa de 14.41 por cada 100 000 habitantes.

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN O EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS

La esclerosis múltiple ha tenido una prevalencia poco dinámica en Costa Rica dado a que las tasas mostradas no han fluctuado con mayor importancia, no obstante, se sabe que con cada año se puede ver un leve ascenso de los casos, el mismo puede ser causa de la mejora en el conteo y control estadístico con respecto al siglo pasado.

Este trabajo de investigación tiene como finalidad, recopilar los datos de la mortalidad y la carga de la enfermedad de la esclerosis múltiple en Costa Rica durante el periodo de 1990 al 2019, y así, documentar el comportamiento que ha presentado esta enfermedad con el tiempo. Se busca además comparar los resultados epidemiológicos con respecto al grupo etario y el sexo en el que mayormente se presenta dicha patología con otros países.

En los últimos años se ha demostrado un aumento general de la incidencia a nivel mundial. Existen algunas explicaciones que nos pueden generar hipótesis acerca del tema las cuales son: mezclas demográficas en los países a partir de migraciones múltiples, más personal de salud capacitado en esta enfermedad y que cuentan con las herramientas para su reconocimiento, así como la homogeneización internacional de los criterios para el diagnóstico. (16)

Se puede recalcar que los datos son poco confiables por el subregistro, sin embargo, desde los últimos años, se han implementado técnicas diagnósticas que han mejorado la detección de las patologías neurológicas, sobre todo en los pacientes en los que se sospecha enfermedad desmielinizante, estos son estudiados de una forma integral y de acuerdo con los criterios de McDonald. (48) La Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) ha logrado mejorar considerablemente la detección, abordaje tratamiento de la esclerosis múltiple, es por ello

que se puede deducir que también ha habido un incremento cada año de los reportes de pacientes con esclerosis múltiple, ya que los estudios han mejorado el diagnóstico en estos pacientes, y que por este mismo motivo, varias personas que talvez padecieron de esta enfermedad, aún no lo descubrían por falta de investigación diagnóstica de la patología. (14)

El incremento de los datos estadísticos tanto de mortalidad, prevalencia y AVAD sucede principalmente cuando se analiza por provincias, ya que la esclerosis múltiple permanece centralizada en la provincia de San José en donde se concentra la mayor parte de la población costarricense. La provincia en donde se manifiestan menores casos es en Guanacaste y se puede creer que es porque la densidad poblacional es mucho menor en comparación con las otras provincias.(54)

La esclerosis múltiple es la principal enfermedad desmielinizante a nivel mundial. Su distribución es mucho mayor en zonas que están alejadas del ecuador como el Norte de Europa, Canadá y los Estados Unidos, por lo tanto, en Latinoamérica, es menor la prevalencia. Ciertos estudios relatan que es una enfermedad autoinmune desencadenada por una infección importante, sobre todo vírica, sin embargo, no podemos saber a ciencia cierta si estas personas anteriormente tenían alguna enfermedad viral o podría ser por razones de una mala elaboración de la anamnesis, o que el paciente no recuerda el evento o porque no considero importante mencionarlo en ese momento. (55)

La prevalencia en Costa Rica es muy baja comparada con otros países, en España, por ejemplo, existen de 120 casos por cada 100.000 habitantes para el año 2019 en su mayoría mujeres con un 75% frente a un 25% de hombres, igual pasa en Costa Rica en donde la prevalencia es predominantemente en el sexo femenino. En USA la cantidad de casos es similar a la Europa. (56)

Las estadísticas mundiales indican que la prevalencia de la EM es de 30 casos por cada 100 000 habitantes, en América indican que la prevalencia es de 8,3 casos por cada 100 000 habitantes, mientras en Costa Rica la prevalencia es de 1,8 por cada 100 000 habitantes, se puede hablar de un aumento en la prevalencia de la enfermedad, sin embargo, los datos son escasos, y por lo tanto no concluyentes para regiones centroamericanas como Costa Rica. (55)

En relación con la prevalencia, se ha mostrado un incremento en cada periodo en ambos sexos, esto se puede atribuir a la mejora en el registro de los datos epidemiológicos, al aumento en la densidad de la población en general, por las mejoras en la asistencia sanitaria o la amplia disponibilidad de pruebas de resonancia magnética. (10)

Se puede emplear una hipótesis en donde se puede explicar la poca evidencia de casos de EM como el hecho de no emplear los criterios de McDonald 2010, lo cual lleva a un retraso diagnóstico en algunos pacientes, y que puede existir la posibilidad de obviar a pacientes graves que no acuden formalmente a las consultas de neurología y finalmente no incluir a estos dentro de los datos epidemiológicos. (57)

Las mujeres han presentado mayores datos epidemiológicos en esclerosis múltiple, esto se puede atribuir a que las mujeres presentan una mayor respuesta inmunológica ante varios estímulos o antígeno por lo cual las mujeres serían más susceptibles de desarrollar una respuesta anómala ante los mismos estímulos en comparación con los hombres.(58)

Otra causa que se podría explicar es que las hormonas sexuales como los estrógenos, progestágenos, testosterona pueden influir a la respuesta del sistema inmune y, por tanto, implicar algún efecto en la esclerosis múltiple. El tratamiento con dosis altas de estrógenos puede conllevar algunos riesgos, por lo tanto, es necesario recapitular el balance riesgo-beneficio. (58)

La EM no tiene un riesgo de mortalidad muy significativo, esto se puede explicar porque su riesgo solo aumenta con ciertas comorbilidades que hoy día, son muy frecuentes en Costa Rica, se puede relacionar con la diabetes, cardiopatía isquémica, depresión, ansiedad y enfermedad pulmonar crónica. Las mayores tasas de mortalidad se mostraron en mujeres, esto puede deberse por una diferencia de densidad de población en ambos sexos, o por la probable predisposición por parte del sexo femenino a tener mayor riesgo atribuible a la muerte por comorbilidades antes mencionadas. (59)

Muchas de las defunciones en estos pacientes se producen por etiologías no relacionadas con la EM, y pueden corresponder por lo general a causas de muerte frecuentes en la población, como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas, las infecciones, y las lesiones autoinfligidas. Estos datos de mortalidad se ven reflejados sobre todo para aquellos grupos etarios de 70 o más años en los que son más frecuentes este tipo de morbilidades, otro grupo que predispone a riesgo de mortalidad por esclerosis múltiple son las edades comprendidas entre 50- 69 años Es posible que esta sea una de las razones por lo cual, la mortalidad por esclerosis múltiple es baja o nula en la mayor parte de las provincias de Costa Rica. (60)

La esclerosis múltiple es una enfermedad altamente discapacitante, las tasas de AVAD se han mantenido en el periodo en estudio sin muchos cambios fluctuantes significativos. Se puede analizar una diferencia de AVAD según el sexo y el grupo etario, ya que existen poblaciones con mayor predisposición a presentar discapacidad en alguna etapa de la esclerosis múltiple.

Se piensa que la edad media de comienzo de los síntomas es alrededor de los 28 años y la relación de afectados mujer/hombre es aproximadamente 3/1 y se diagnostican en la mayoría de las ocasiones entre los 20 y 40 años. Las escalas de valoración más utilizadas a nivel mundial son la *Escala Expandida del Estado de Discapacidad* (EDSS, por sus siglas en inglés) y la Escala Funcional Compuesta para EM, sin embargo, no es suficiente la utilización de estas escalas para reflejar todas las consecuencias que incide la EM en estos pacientes. (55)

Un pilar importante que involucra el aumento de los AVAD y no así de la mortalidad, es la innovación terapéutica de la EM. Con el pasar de los años, se ha visto que ha tenido resultados muy satisfactorios y actualmente el tratamiento que deben recibir estas personas es tan costoso que, en promedio, la CCSS invierte \$14 184 al año en cada paciente, esto significa un gasto de \$ 6 millones para la atención de la totalidad de la población diagnosticada con el padecimiento y además este es un tratamiento que se debe mantener bajo control permanente. (61)

Este gasto no solo implica la excelente atención sanitaria en nuestro país, que, gracias a ello, los pacientes diagnosticados pueden tener una mejor calidad de vida y aumentar sus AVAD, sino que también puede generar mayor filtro a la hora de tratar a un paciente que tenga esta enfermedad y que por lo tanto, existen muchos más que, por falta de tratamiento adecuado o mejorado, puedan fallecer aunado a las comorbilidades antes mencionadas. Por este motivo se plantea la hipótesis de un AVAD relativamente aumentado y mantenido durante todos los periodos, ya que pese a los avances terapéuticos se logra tratar a algunos pacientes y brindarles una mejor calidad de vida, pero dejando por fuera a los otros pacientes con EM que aún no han podido retomar un tratamiento adecuado y avanzado.

Con respecto al sexo, las mujeres muestran mayores cifras de AVAD, esto se puede atribuir principalmente a que las mujeres presentan mayormente esta patología por las razones antes explicadas por lo tanto el número de AVAD va a ser mayor en la población de sexo femenino con respecto al masculino.

La Asociación Costarricense de Esclerosis Múltiple (ASOCOEM) es una institución que fue creada en el año 1994, que busca educar a la población informando y actualizando datos pertinentes de la enfermedad, y todos los aspectos que llevan a un tratamiento integral. Se colabora con programas de fisioterapia para prevenir el desarrollo o la discapacidad permanente de los pacientes, además se trabaja con neurólogos a fin de que puedan atender, con oportunidad las necesidades de los pacientes en términos de medicamentos y tratamientos. Esta sociedad puede influir con gran trascendencia las cifras aumentadas de AVAD ya que la misma refleja apoyo en la discapacidad de los pacientes con EM, conllevando un aumento en los años que puede vivir esa persona con discapacidad y mejora en la calidad de vida. (62)

Se han hecho estudios recientes sobre la vacunación y el riesgo de desarrollo de EM, sin embargo, aún es incierto, esto puede darse debido a que la patogenia de la enfermedad es de tipo inmunitario y por lo tanto se crea un estímulo del sistema inmunitario con la vacunación, desencadenando así la enfermedad. Las vacunas mencionadas son difteria, hepatitis B, influenza, sarampión, paperas, sarampión-paperas-rubéola, poliomielitis, rubéola, fiebre tifoidea, fiebre amarilla y VZV/varicela, sin embargo, el gran beneficio indiscutible de esta vacuna supera el riesgo posible ya que aún no se sabe con exactitud sobre esta investigación. (63,64)

Otros estudios mencionan una menor probabilidad de un diagnóstico posterior de esclerosis múltiple después de la aplicación de las vacunas contra el virus del papiloma humano, contra la tos ferina, contra la viruela, toxoide tetánico y contra la tuberculosis (bacilo de Calmette-Guérin), no obstante, no existe mucha información o investigaciones al respecto. (64)

Estas dos explicaciones inmunológicas de las vacunas podrían aclarar porque la prevalencia en esta enfermedad tiene que ver también con el factor inmunológico, sabemos que en nuestro país existe un esquema básico de vacunas que comenzamos a completar desde el momento del nacimiento. Varias vacunas mencionadas anteriormente se encuentran en ese esquema, por lo tanto, podríamos analizar una mayor o menor probabilidad de un diagnóstico de esclerosis múltiple comparando el esquema de vacunas que podría tener la población que padece de esta enfermedad. Por lo tanto podemos lograr a futuro un análisis de casos y controles de cierto número de población con las vacunas antes mencionadas y otro grupo poblacional sin ninguna de esas vacunas y analizar durante el estudio la probabilidad de el desarrollo de esclerosis múltiple en estas personas. (65)

Se han visto estudios a lo largo de los años sobre medicamentos que disminuyen la probabilidad de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida. El interferón beta fue un medicamento aprobado por la FDA y es utilizado para lograr una reducción del riesgo de desarrollar EM clínicamente definida en aquellos pacientes con síndrome clínicamente aislado, sin embargo los pacientes deben de tener características resonancia magnética que sean compatibles con la EM para poder ser candidatos a su utilización. Además, reduce la incidencia de nuevas lesiones cerebrales. (66)

Otro medicamento muy favorable en la EM, es el acetato de glatirámico, este fármaco posterga la aparición de esclerosis múltiple clínicamente definida en pacientes con evento neurológico unifocal y lesiones por resonancia magnética cerebral ya diagnosticadas. La inmunoglobulina IV demostró que es útil en los casos del primer evento desmielinizante ya que puede ayudar a prevenir un segundo evento y así disminuye la incidencia de pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de la EM. (66)

La teriflunomida puede reducir la conversión de los pacientes a esclerosis múltiple clínicamente definida en aquellos con un primer episodio clínico sugestivo y al menos 2 lesiones de resonancia magnética de más de 3 mm de tamaño. Igual pasa con la minociclina sin embargo esta conversión sucede a los 6 meses. (66)

Estos medicamentos podrían abrir paso al igual que muchos otros en varias investigaciones, al efecto tan relevante que causa su uso en las personas con EM ya que podría deducir una explicación congruente con la calidad de vida que pueden presentar esta población al integrar estos fármacos. Podríamos decir entonces que los AVAD aumentan conforme se mejore la aplicación de medicamentos que disminuyan las exacerbaciones o la progresión de la enfermedad, y disminuiría por lo tanto la mortalidad en dicha población.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES

- La prevalencia de la esclerosis múltiple ha ido en incremento constante durante todos los periodos en estudio, de 1990 al 2019.
- La prevalencia de la esclerosis múltiple en Costa Rica es mayormente predominante en sexo femenino y en los grupos etarios de 50-69 y de 70 o más años.
- Las tasas de mortalidad por la esclerosis múltiple a tenido un comportamiento hacia el alza en cada periodo de 1990-2019 a nivel mundial, sin embargo no se refleja tanto en la base de datos epidemiológicos debido a subregistros.
- La tasa de mortalidad de la esclerosis múltiple durante el periodo de 1990 al 2019 se evidencia más en sexo femenino, probablemente por tener la mayor prevalencia con respecto al sexo masculino.
- La mortalidad de la esclerosis múltiple está asociada a factores de riesgo o comorbilidades las cuales se presentan mayormente en las edades de 50-69 años y 70 o más años.
- En Costa Rica, la tasa de mortalidad por esclerosis múltiple se ve más reflejada cuando se analiza por provincias, ya que la misma se encuentra centralizada en la provincia de San José, esto podría deberse a que en este territorio se concentra la mayor densidad poblacional en relación con las otras provincias, y así, Guanacaste presenta las tasas de mortalidad más bajas debido a la poca cantidad poblacional en el área.
- Los años de vida ajustados por discapacidad de la esclerosis múltiple en Costa Rica ha venido en un aumento constante desde el año 1990 hasta el año 2019.

- La mortalidad es relativamente baja o nula para ciertos periodos en las provincias de Cartago, Alajuela, Heredia, Limón, Puntarenas y sobre todo en Guanacaste.
- Las tasas de años de vida ajustados por discapacidad por esclerosis múltiple son mayores en la población femenina debida a la significancia de la prevalencia en mujeres.
- Las tasas de años de vida ajustados por discapacidad por esclerosis múltiple son mayormente estimables en la población de 50-69 años que se atribuye a la mayor carga de esta enfermedad en dicha población.

6.2. Recomendaciones

- Educar a la población en general sobre los factores de riesgo modificables que pueden contribuir a las comorbilidades de la esclerosis múltiple ya que estos pueden conducir a una mayor mortalidad, se realiza incluyendo en los programas de atención primaria información básica de esta enfermedad, además, podría reforzarse con charlas en la comunidad impartidas por el personal de salud. Esto cambiaría de forma importante el manejo del tratamiento y hábitos que conducirían a las comorbilidades en el paciente ya que comprendería con mayor significación sobre el proceso de esta enfermedad, aminorando así la mortalidad.
- Motivar a las instituciones en cada uno de los países, a la realización de estudios epidemiológicos como los de tipo metaanálisis, cohorte, casos y controles; que contemplen la carga de la enfermedad y la mortalidad de esta patología y lograr un mejor registro de los datos epidemiológicos para tener un panorama más realista.
- Incentivar a la investigación en el campo de la estadística de datos epidemiológicos sobre la esclerosis múltiple, principalmente en Costa Rica, para tener mejor conocimiento y contemplar la carga de la enfermedad y la mortalidad para preparar a los servicios de salud en el país y así contemplar el tratamiento integral.
- Mejorar la organización y recolección de los datos de los registros médicos a nivel nacional para así poder analizar cifras más exactas de los casos existentes para la esclerosis múltiple, se puede incentivar a la población médica a una mejora en el registro del diagnóstico específico de sus pacientes por medio de la plataforma del EDUS utilizada en la CCSS con los diagnósticos del CIE-10.

- Realizar capacitaciones tanto a nivel nacional, como a nivel internacional, enfocadas en prestar una mayor y mejor calidad de atención e información al paciente que padece de esta enfermedad degenerativa ya que un paciente que esté bien informado sobre su patología, se puede controlar mejor en cada cita de seguimiento mejorando así, la evolución del paciente.
- Integrar programas de apoyo psicológico tanto al paciente como a sus familiares ya que es importante en estos pacientes con enfermedad degenerativa porque motiva a la persona enferma y, además, logra conllevar la enfermedad con mayor imperturbabilidad y así mejorar su calidad de vida. Se pueden crear instituciones con el fin de llevar un manejo psicológico familiar ya que impulsa al apoyo emocional por parte del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Messer R, Schreiner TL, Walleigh D, Yang ML, Martin JA, Demarest S. Enfermedades neurológicas y musculares. En: Hay Jr. WW, Levin MJ, Abzug MJ, Bunik M, editores. Diagnóstico y tratamiento pediátricos, 25e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020 [citado 11 de octubre de 2021]. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1176605032
2. Esclerosis múltiple - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. [citado 11 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/multiple-sclerosis/symptoms-causes/syc-20350269>
3. Multiple Sclerosis (MS) [Internet]. [citado 11 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://www.dynamed.com.uh.remotexs.xyz/condition/multiple-sclerosis-ms#GUID-51A94858-3B58-4AC2-84FB-A2F79FFB31A0>
4. Multiple Sclerosis | Diseases & Conditions | 5MinuteConsult [Internet]. [citado 11 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://5minuteconsult.com.uh.remotexs.xyz/collectioncontent/1-151870/diseases-and-conditions/multiple-sclerosis>
5. Datos cifras esclerosis múltiple [Internet]. [citado 10 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.roche.es/es_es/esclerosis-multiple/cifras.html
6. Estadísticas [Internet]. [citado 10 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.acnweb.org/es/informacion/esclerosis-multiple/127diseases/esclerosismultiple/%20667-estadisticas.html>
7. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, Prasad S. Esclerosis múltiple y otras enfermedades inflamatorias desmielinizantes. En: Adams y Victor Principios de neurología, 11e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020 [citado 4 de octubre de 2021]. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1174934607
8. Esclerosis múltiple. Un paseo por 150 años de historia [Internet]. [citado 10 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.observatorioesclerosismultiple.com/es/la-esclerosis-multiple/que-es-la-esclerosis-multiple/esclerosis-multiple-un-paseo-por-150-anos-de-historia/>
9. Atlas-Epidemiology-report-Sept-2020-Final-ES.pdf [Internet]. [citado 10 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-Epidemiology-report-Sept-2020-Final-ES.pdf>
10. S.L.U 2021 Viguera Editores. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España : Neurología.com [Internet]. [citado 10 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://www.neurologia.com/articulo/2018477>
11. GBD Comparar | IHME Viz Hub [Internet]. [citado 10 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>

12. Ostolaza Ibáñez A, Corroza Laviñeta J, Ayuso Blanco T. Inmunosenescencia: el rol de la edad en la esclerosis múltiple. *Neurología* [Internet]. 19 de septiembre de 2020 [citado 10 de octubre de 2021]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485320302267>
13. Link204.pdf [Internet]. [citado 10 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link204.pdf>
14. Quesada CMS, Reyes JDV. Actualidad en el papel de la Cladribina en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple tipo brote-remisión. *Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD* [Internet]. 6 de marzo de 2018 [citado 11 de octubre de 2021];8(1). Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/view/32649>
15. Piva DHM. COSTA RICA, NOVIEMBRE 2017. :221.
16. Vásquez-Céspedes J, Fernández-Morales H, Valverde-Espinoza JA, Moraga-López A, Carazo-Céspedes K. Perfil demográfico y clínico de la esclerosis múltiple en Costa Rica: revisión de la casuística nacional a diciembre de 2017. *Neurol Argent*. 1 de abril de 2021;13(2):69-77.
17. Ovares JP. NECESIDADES DE CUIDADO PALIATIVO EN COSTA RICA. :34.
18. Aracena H. Biblioguias: Mortalidad y salud: Mortalidad y Salud @ ONU [Internet]. [citado 3 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://biblioguias.cepal.org/c.php?g=398214&p=3602022>
19. Mathers CD. History of global burden of disease assessment at the World Health Organization. *Arch Public Health*. 24 de agosto de 2020;78:77.
20. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 22 de diciembre de 2020;76(25):2982-3021.
21. Evans-Meza R. Carga Global de la Enfermedad: breve revisión de los aspectos más importantes. *Rev Hispanoam Cienc Salud*. 2015;1(2):107-16.
22. Martinez R, Soliz P, Caixeta R, Ordunez P. Reflection on modern methods: years of life lost due to premature mortality-a versatile and comprehensive measure for monitoring non-communicable disease mortality. *Int J Epidemiol*. 1 de agosto de 2019;48(4):1367-76.
23. Anaya TG. Entendiendo el uso y resultados del indicador “Años de vida ajustados por discapacidad”. *Rev Mex Análisis Político Adm Pública*. 2015;(8 (julio-diciembre 2015)):195-210.
24. Fajardo-Gutiérrez A. Medición en epidemiología: prevalencia, incidencia, riesgo, medidas de impacto. *Rev Alerg México*. 9 de febrero de 2017;64(1):109-20.

25. Organización Panamericana de la Salud. Módulos de principios de epidemiología para el control de enfermedades: control de enfermedades en la población. Washington, D.C: Organización Panamericana de la Salud; 2002.
26. Berkowitz AL. Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central. En: Neurología clínica y neuroanatomía Un enfoque basado en la localización [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020 [citado 4 de octubre de 2021]. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1175410232
27. Armao DM, Bouldin TW. Patología del sistema nervioso. En: Reisner HM, editor. Patología Un estudio de caso moderno, 2e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2021 [citado 25 de octubre de 2021]. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1185472507
28. Barman SM. Introducción al sistema nervioso. En: Raff H, Levitzky M, editores. Fisiología médica Un enfoque por aparatos y sistemas [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015 [citado 25 de octubre de 2021]. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1118396640
29. Cardinali DP. Componentes del sistema nervioso. En: Fernández-Tresguerres JA, Cachofeiro V, Cardinali DP, Delpón E, Díaz-Rubio ER, Escriche EE, et al., editores. Fisiología humana, 5e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020 [citado 25 de octubre de 2021]. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1179373790
30. Principios de epidemiología | Lección 3 - Sección 3 [Internet]. 2019 [citado 25 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/lesson3/section3.html>
31. S.L.U 2021 Viguera Editores. Prevalencia e impacto de las comorbilidades en pacientes con esclerosis múltiple : Neurología.com [Internet]. [citado 25 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.neurologia.com/articulo/2020095>
32. Herramienta de resultados de GBD | GHDx [Internet]. [citado 25 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
33. Cuevas-García et al. - 2018 - Actualidades en la inmunopatología de la esclerosis múltiple [Internet]. [citado 29 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.gacetamedicademexico.com/files/gmm_154_5_588-597.pdf
34. Inmunosenescencia: el rol de la edad en la esclerosis múltiple | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citado 2 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0213485320302267?token=02272BE4CAC6DF340F90FFEF8155E4CAF185A507A0CC44A4A0DE4C0E71DA8320036181184F1A3F2891594D7B0AB7BA6A&originRegion=us-east-1&originCreation=20211003034443>

35. Cree BAC, Hauser SL. Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes. En: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editores. *Harrison Principios de Medicina Interna*, 20e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018 [citado 4 de octubre de 2021]. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1184732268
36. Cuevas-García CF, Segura-Méndez NH, Herrera-Sánchez DA. Actualidades en la inmunopatología de la esclerosis múltiple. *Gac Médica Mex*. 13 de septiembre de 2018;154(5):516.
37. Iridoy Zulet M, Pulido Fuentes L, Ayuso Blanco T, Lacruz Bescos F, Mendioroz Iriarte M. Modificaciones epigenéticas en neurología: alteraciones en la metilación del ADN en la esclerosis múltiple. *Neurología*. septiembre de 2017;32(7):463-8.
38. Guerrero-García JJ. Participación de los astrocitos en la patogénesis de la esclerosis múltiple. *Neurología*. 1 de julio de 2020;35(6):400-8.
39. Laroni A, Armentani E, Kerlero de Rosbo N, Ivaldi F, Marcenaro E, Sivori S, et al. Dysregulation of regulatory CD56(bright) NK cells/T cells interactions in multiple sclerosis. *J Autoimmun*. agosto de 2016;72:8-18.
40. Cuevas-García C, Cuevas-García C. Esclerosis múltiple: aspectos inmunológicos actuales. *Rev Alerg México*. marzo de 2017;64(1):76-86.
41. Nestler EJ, Hyman SE, Holtzman DM, Malenka RC. Neuroinflamación. En: *Neurofarmacología molecular Fundamentos de neurociencia clínica*, 3e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017 [citado 19 de noviembre de 2021]. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1144413707
42. Aung LL, Balashov KE. Decreased Dicer expression is linked to increased expression of co-stimulatory molecule CD80 on B cells in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. agosto de 2015;21(9):1131-8.
43. Oreja-Guevara C, Ayuso Blanco T, Brieva Ruiz L, Hernández Pérez MÁ, Meca-Lallana V, Ramió-Torrentà L. Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 4 de junio de 2019;10:581.
44. Fatiga e independencia funcional en personas con esclerosis múltiple.: EBSCOhost [Internet]. [citado 21 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://web.p.ebscohost.com.uh.remotexs.xyz/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=2&sid=a802366b-f91a-47d5-b042-3d20c4270fae%40redis>
45. Fernández O, Cuevas C, Arcega R, Núñez-Orozco L, Carrasco-Vargas H, Ordoñez-Boschetti L, et al. Esclerosis múltiple: situación actual y tendencias futuras: Multiple sclerosis: current situation and future trends. *Rev Mex Neurocienc*. 11 de diciembre de 2016;17(6):3-22.

46. Douglas VC, Aminoff MJ. Esclerosis múltiple. En: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, editores. Diagnóstico clínico y tratamiento 2021 [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2021 [citado 21 de noviembre de 2021]. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1181062275
47. Handel DA, Andrus Gaines S. Enfermedades neurológicas crónicas. En: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Cline DM, editores. Tintinalli Medicina de urgencias, 8e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018 [citado 22 de noviembre de 2021]. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1159614702
48. Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pac...: Revistas, publicaciones académicas, recursos electrónicos [Internet]. [citado 21 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://eds.s.ebscohost.com.uh.remotexs.xyz/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=a9b5da33-fbe6-4880-b1d0-0758800a86d8%40redis>
49. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis: a review of the basic pri...: Revistas, publicaciones académicas, recursos electrónicos [Internet]. [citado 21 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://eds.s.ebscohost.com.uh.remotexs.xyz/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=c2b2c0bf-2551-4038-a063-cd15afb9e788%40redis>
50. Tratamiento sintomatológico de la esclerosis múltiple.: Revistas, publicaciones académicas, recursos electrónicos [Internet]. [citado 23 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://eds.a.ebscohost.com.uh.remotexs.xyz/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=bf1da9cb-f979-4aea-9874-93d1564804bd%40sdc-v-sessmgr02>
51. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Grigoriadis N, Hadjigeorgiou GM, Heliopoulos I, Papathanasopoulos P, et al. The Effect of Disease Modifying Therapies on Disease Progression in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Linker RA, editor. PLOS ONE. 7 de diciembre de 2015;10(12):e0144538.
52. harrison principios de medicina interna 19a ed. vol. 2_booksmedicos.org.pdf [Internet]. Dropbox. [citado 2 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.dropbox.com/s/9u43x50e1wb94s8/harrison%20principios%20de%20medicina%20interna%2019a%20ed.%20vol.%202_booksmedicos.org.pdf?dl=0
53. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la investigación. México: McGraw Hill Interamericana; 2014.
54. Estadísticas | INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICA Y CENSOS [Internet]. [citado 20 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.inec.cr/estadisticas>
55. Delgado-Cabrera R, Galán-Palma PA, Fernández-Mogollón JL, Delgado-Cabrera R, Galán-Palma PA, Fernández-Mogollón JL. Características clínico-epidemiológicas de

- pacientes con esclerosis múltiple en dos hospitales de alta complejidad. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo*. enero de 2021;14(1):35-9.
56. Día Mundial de la Esclerosis Múltiple 2019: cifras, reivindicaciones y actividades • Esclerosis múltiple España [Internet]. Esclerosis múltiple España. 2019 [citado 22 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://esclerosismultiple.com/dia-mundial-esclerosis-multiple-2019-cifras-reivindicaciones-actividades-programa/>
 57. Bártulos Iglesias M, Marzo Sola ME, Estrella Ruiz LA, Bravo Anguiano Y. Estudio epidemiológico de la esclerosis múltiple en La Rioja. *Neurología*. 1 de noviembre de 2015;30(9):552-60.
 58. ¿Por qué la esclerosis múltiple afecta más a las mujeres que a los hombres? [Internet]. Fundación Esclerosis Múltiple. 2014 [citado 20 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.fem.es/es/por-que-la-esclerosis-multiple-afecta-mas-a-las-mujeres-que-a-los-hombres/>
 59. SAVALnet - La esclerosis múltiple tiene mayor riesgo de mortalidad [Internet]. SAVALnet. [citado 20 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.savalnet.cl/cienciaymedicina/destacados/la-esclerosis-multiple-tiene-mayor-riesgo-de-mortalidad.html>
 60. Gili-Miner M, López-Méndez J, Vilches-Arenas A, Ramírez-Ramírez G, Franco-Fernández D, Sala-Turrens J, et al. Esclerosis múltiple y trastornos asociados al consumo de alcohol: mortalidad atribuible, prolongación de estancias y exceso de costes hospitalarios. *Neurología*. julio de 2018;33(6):351-9.
 61. CCSS. CCSS mantiene en tratamiento a 423 pacientes con esclerosis múltiple [Internet]. www.ccss.sa.cr/noticias. 2015 [citado 22 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.ccss.sa.cr/noticias/servicios_noticia?ccss-mantiene-en-tratamiento-a-423-pacientes-con-esclerosis-multiple
 62. admin. Asociación Costarricense de esclerosis múltiple: la voz del paciente [Internet]. En-Comunicación. 2012 [citado 25 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.en-comunicacion.com/comunicados/asociacion-costarricense-de-esclerosis-multiple-la-voz-del-paciente/>
 63. Pathogenesis and epidemiology of multiple sclerosis - UpToDate [Internet]. [citado 28 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com.uh.remotexs.xyz/contents/pathogenesis-and-epidemiology-of-multiple-sclerosis?search=esclerosis%20m%C3%BAltiple&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5#references
 64. Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, Rae-Grant A, Gloss D, Donley D, et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation

Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 24 de septiembre de 2019;93(13):584-94.

65. Esquema de vacunacion de Costa Rica [Internet]. [citado 29 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://ccp.ucr.ac.cr/bvp/texto/24/vacuna.htm>
66. Clinically and Radiologically Isolated Syndromes [Internet]. [citado 2 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.dynamed.com.uh.remotexs.xyz/condition/clinically-and-radiologically-isolated-syndromes#MEDICATIONS_TO_REDUCE_RISK_FOR_DEVELOPING_CLINICALLY_DEFINITE_MS

GLOSARIOS Y ABREVIATURAS

ASOCOEM: Asociación Costarricense de Esclerosis Múltiple

AVAD: Años de Vida Ajustados por Discapacidad

AVD: Años de Vida con Discapacidad

BHE: Barrera Hematoencefálica

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social

CPA: Célula Presentadora de Antígenos

DNMT: Acido desoxirribonucleico metiltransferasa

EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad

EM: Esclerosis Múltiple

FPS: Factor de Protección Solar

GBD: Global Burden of Disease

HDAC2: Histona Deacetilasa 2

HLA: Locus de Histocompatibilidad

IHME: Institute for Health Metrics and Evaluation

INEC: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

MHC: Complejo Mayor de Histocompatibilidad

NK: Natural Killer SNC: Sistema Nervioso Central

OMS: Organización Mundial de la Salud

RM: Resonancia Magnética

SCA: Síndrome Clínicamente Aislado

SNP: Sistema Nervioso Periférico

TC: Tomografía Computarizada

TNF: Factor de Necrosis Tumoral

UVB: Ultravioleta-B

VEB: Virus de Epstein-Barr

ANEXOS

CARTA DEL TUTOR

San José, 11 de abril de 2022

Señores
Departamento de Registro
Universidad Hispanoamericana

Estimados señores:

La estudiante **Ana Gabriela Hernández Vega**, cédula de identidad número **116370228** me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: **"MORTALIDAD Y CARGA DE LA ENFERMEDAD ATRIBUIBLE A LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN COSTA RICA DE 1990 AL 2019"** el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía. He verificado que se han incluido las observaciones y hecho las correcciones indicadas, durante el proceso de tutoría; y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación, antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos, conclusiones y recomendaciones.

Los resultados obtenidos por el postulante implican la siguiente calificación:

A)	ORIGINAL DEL TEMA	10%	10%
B)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	20%
C)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION	30%	28%
D)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	18%
E)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	20%	20%
	TOTAL		96%

Por consiguiente, se avala el traslado de la tesis al proceso de lectura.

Atentamente,

YAZLIN LILLIANA ALVARADO RODRIGUEZ (FIRMA)
Firmado digitalmente por YAZLIN LILLIANA ALVARADO RODRIGUEZ (FIRMA)
Fecha: 2022.04.11 21:02:17 -05'00'

Dra. Yazlin Alvarado Rodríguez
1-1472-0916
Cód. 13560

**CARTA DEL
LECTOR**

San Jose, 2 de junio, 2022

Departamento de Servicios Estudiantes.
Universidad Hispanoamericana
Presente

Estimados señores:

La estudiante **Ana Gabriela Hernandez Vega** cédula de identidad número **116370228** me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: " **MORTALIDAD Y CARGA DE LA ENFERMEDAD ATRIBUIBLE A LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN COSTA RICA 1990 AL 2019**" El cual ha elaborado para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

He revisado y he hecho las observaciones relativas al contenido analizado, particularmente, lo relativo a la coherencia entre el marco teórico y el análisis de datos; la consistencia de los datos recopilados y, la coherencia entre estos y las conclusiones; asimismo, la aplicabilidad y originalidad de las recomendaciones, en términos de aporte de la investigación. He verificado que se han hecho las modificaciones esenciales correspondientes a las observaciones indicadas.

Por consiguiente, este trabajo cuenta con los requisitos para ser presentado en la defensa pública.

Atentamente.



Dra. Sofia Madrigal Monge
SUBDIRECTORA
Centro de Medicina y Cirugía
UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

Dra. Sofia Madrigal Monge
Céd. 3-0433-505
Cód. 15633

BIBLIOTECA UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

**CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA
DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACIÓN**

San José, 13 de ago. de 22.

Señores:
Universidad
Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

La suscrita Ana Gabriela Hernández Vega con número de identificación 116370228 autora del trabajo de graduación titulado *Mortalidad y carga de la enfermedad atribuible a la esclerosis múltiple en Costa Rica en el periodo de 1990-2019*, como requisito para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía; Si autorizo a la Biblioteca de la Universidad Hispanoamericana para que con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente, Ana Gabriela Hernández Vega


116370228
Firma y Cédula de Identidad

**ANEXO 1 (Versión en línea dentro del Repositorio)
LICENCIA Y AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA PUBLICAR Y
PERMITIR LA CONSULTA Y USO**

Parte 1. Términos de la licencia general para publicación de obras en el repositorio institucional

Como titular del derecho de autor, confiero al Centro de Información Tecnológico (CENIT) una licencia no exclusiva, limitada y gratuita sobre la obra que se integrará en el Repositorio Institucional, que se ajusta a las siguientes características:

- a) Estará vigente a partir de la fecha de inclusión en el repositorio, el autor podrá dar por terminada la licencia solicitándolo a la Universidad por escrito.
- b) Autoriza al Centro de Información Tecnológico (CENIT) a publicar la obra en digital, los usuarios puedan consultar el contenido de su Trabajo Final de Graduación en la página Web de la Biblioteca Digital de la Universidad Hispanoamericana
- c) Los autores aceptan que la autorización se hace a título gratuito, por lo tanto, renuncian a recibir beneficio alguno por la publicación, distribución, comunicación pública y cualquier otro uso que se haga en los términos de la presente licencia y de la licencia de uso con que se publica.
- d) Los autores manifiestan que se trata de una obra original sobre la que tienen los derechos que autorizan y que son ellos quienes asumen total responsabilidad por el contenido de su obra ante el Centro de Información Tecnológico (CENIT) y ante terceros. En todo caso el Centro de Información Tecnológico (CENIT) se compromete a indicar siempre la autoría incluyendo el nombre del autor y la fecha de publicación.
- e) Autorizo al Centro de Información Tecnológica (CENIT) para incluir la obra en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.
- f) Acepto que el Centro de Información Tecnológico (CENIT) pueda convertir el documento a cualquier medio o formato para propósitos de preservación digital.
- g) Autorizo que la obra sea puesta a disposición de la comunidad universitaria en los términos autorizados en los literales anteriores bajo los límites definidos por la universidad en las "Condiciones de uso de estricto cumplimiento" de los recursos publicados en Repositorio Institucional.

SI EL DOCUMENTO SE BASA EN UN TRABAJO QUE HA SIDO PATROCINADO O APOYADO POR UNA AGENCIA O UNA ORGANIZACIÓN, CON EXCEPCIÓN DEL CENTRO DE INFORMACIÓN TECNOLÓGICO (CENIT), EL AUTOR GARANTIZA QUE SE HA CUMPLIDO CON LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES REQUERIDOS POR EL RESPECTIVO CONTRATO O ACUERDO.