INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

ESCUELA DE SALUD PÚBLICA DE MÉXICO

Interacción de patrones alimentarios y obesidad con el riesgo de Esclerosis múltiple en pacientes mexicanos.

Un estudio de casos y controles.

ALUMNO

Ricardo Castrejon Salgado

Correo: carisal13@hotmail.com

Teléfono: 777 1 97 21 11

PROGRAMA

Maestría en Ciencias en Epidemiología

2014-2016

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Carlos Hernández Girón. CISP. INSP

ASESORES

Dr. Mario Flores Aldana. CINYS. INSP

Dra. Rosalba Morales Jaimes. UMF 03. IMSS

Cuernavaca, Morelos Julio 2016

Interacción de patrones alimentarios y obesidad con el riesgo de Esclerosis múltiple en pacientes mexicanos. Un estudio de casos y controles.

Castrejón-Salgado, Ricardo[1]; Hernández-Girón, Carlos[2]; Flores-Aldana, Mario[3], Morales-Jaimes, Rosalba[4]

1. Estudiante, Maestría en Ciencias en Epidemiología. INSP 2. Investigador. Centro de Investigación en Salud Poblacional. INSP. 3. Investigador. Centro de Investigación en Nutrición y Salud. INSP. 4. Médico Familiar. Unidad de Medicina Familiar No. 03. IMSS.

Resumen

Antecedentes. La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) que constituye la causa más común de discapacidad neurológica no traumática en pacientes adultos jóvenes (menores de 40 años) y principalmente mujeres. Se considera una patología compleja, crónica de etiología aún desconocida, que involucra aspectos ambientales, inmunológicos, inflamatorios, genéticos, y clínicos. Entre los factores de riesgo para el desarrollo y evolución de la enfermedad se consideran la nutrición, ciertos patrones específicos con base en el consumo bajo o alto de micro y macronutrimentos, así como diversas co-morbilidades físicas y el estado nutricio.

Objetivo. Evaluar la interacción entre los patrones alimentarios y obesidad con el riesgo de Esclerosis múltiple.

Material y métodos. Se realizará un análisis secundario de la base de datos de un estudio epidemiológico de casos y controles, a partir de datos obtenidos del estudio original realizado en el periodo 2008-2012 (“Factores de riesgo asociados a la Esclerosis múltiple en México: estudio multicéntrico”) obteniéndose la información a partir de cuestionarios estructurados donde se registran características socio-demográficas, clínicas y frecuencia de consumo de alimentos durante 3 años previos al inicio de los síntomas de la enfermedad para los casos y 3 años previos a la entrevista para los controles. Por cada caso se obtuvieron 2 controles, pareados por edad y sexo.

Resultados esperados. Describir la interacción entre el estado nutricio de obesidad, de acuerdo a ciertos patrones alimentarios con base al consumo de micro y macro nutrimentos, con mayor riesgo de Esclerosis múltiple.

Palabras clave: Esclerosis Múltiple, Obesidad, Nutrición, Patrones Alimentarios.

INDICE

Pags.

1. Introducción……5
2. Planteamiento del problema……..……..6
3. Marco teórico……..……..7
   3.1 Panorama epidemiológico de la Esclerosis múltiple……7
   3.9 Antecedentes……16
   3.9.1 Dieta y obesidad……...16
   3.9.2 Obesidad y Esclerosis múltiple……...16
   3.9.3 Factores nutricionales, nutrimentos y Esclerosis múltiple……..17
   3.10 Evaluación del consumo de alimentos y nutrimentos……..……..21
   3.11 Evaluación del estado nutricional……22
4. Justificación……..23
5. Objetivo General……24
   5.1 Objetivos específicos……..……24
6. Hipótesis……25
7. Material y métodos……..26
   7.1 Diseño del estudio……26
   7.2 Universo de trabajo……..……..…26
   7.3 Tamaño de la muestra y poder estadístico……..26
   7.4 Recolección de datos……...26
   7.5 Criterios de Inclusión, exclusión y eliminación……27
   7.6 Operacionalización de las variables……28
   7.7 Plan de análisis……..……31
8. Resultados esperados y aportes del estudio……..……..32
9. Limitaciones del estudio……..……32
10. Cronograma de actividades……..33
11. Aspectos éticos y de bioseguridad……..……..34
12. Recursos materiales y financiamiento……..……..……..35
13. Referencias bibliográficas……36
14. Anexos……38

- **Anexo 1 Carta de consentimiento informado……39**
- **Anexo 2 Cuestionario sociodemográfico……41**
- **Anexo 3 Cuestionario clínico……58**
- **Anexo 4 Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos……72**
- **Anexo 5……81**
  - **Comisión de Ética……81**
  - **Comisión de Bioseguridad……82**
  - **Comisión de Investigación……83**
  - **Autorización del INNN……84**

1. Introducción

La historia oficial de la Esclerosis múltiple (EM) inicia a mediados del siglo XIX descrita por primera vez por el médico francés J.M. Charcot, quien propuso la tríada de Charcot: diplopía, disartria y ataxia; complementado con estudios de necropsia definió la patología de «esclerosis en placas». Describió 3 fases cronológicas: la primera, con síntomas espinales y transitorios; una segunda, en la que predominan la debilidad y contracturas de miembros inferiores; y una tercera, con inmovilidad generalizada, alteración cognitiva, ausencia de lenguaje, alteración esfinteriana y finalmente, la sobreviene la muerte (1, 2).

La EM es una enfermedad neurológica desmielinizante inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC) de etiología desconocida. Tiene mayor incidencia en adultos jóvenes, afecta a las mujeres casi dos veces más que a los hombres, su distribución geográfica coincide con mayor prevalencia en determinadas latitudes y se observa posible influencia de factores genéticos en su desarrollo. Otros aspectos a considerar son la etnia, el puerperio, los traumatismos(3), las infecciones virales, que hacen sugerir la participación de factores ambientales cuya exposición antes de la pubertad predispone a sufrir EM (4).

Se calcula que alrededor del mundo existen más de 2.5 millones de individuos afectados(5). Esto se agrava aun mas debido a su afección predominantemente en adultos menores de 40 años que los limita e incapacita a mediano y largo plazo, sumado a esto, el elevado costo de las terapias modificadoras de la enfermedad hace considerar a la EM un problema de salud con un gran impacto social y un peso económico considerablemente alto, no solo a nivel individual sino también a nivel poblacional(6).

2. Planteamiento del problema y pregunta de investigación

En los últimos años se ha observado un incremento en la incidencia de esta enfermedad asociado a una tendencia cada vez mayor en la prevalencia de enfermedades como la obesidad que condicionan un ambiente metabólico inflamatorio con afección directa cardiovascular y neurológica. La asociación entre el riesgo de desarrollar EM con ciertos patrones alimentarios tales como: dietas ricas en grasas saturadas de origen animal y bajas en grasas poliinsaturadas, ha sido observada en algunos estudios, mientras que las proteínas de origen vegetal, dieta rica en fibra, y ciertos micronutrimentos tales como: la Vitamina D, Vitamina B12, Vitamina E, Vitamina A, Folatos, parecen estar relacionados de forma protectora. Con base en lo antes mencionado y con el sustento del marco teórico nos formulamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe interacción entre los patrones alimentarios y obesidad con el riesgo Esclerosis múltiple?

3. Marco teórico

3.1 Epidemiologia de la Esclerosis múltiple

La EM ha sido mejor estudiada en países desarrollados reportando prevalencias más altas en latitudes más al norte y sur del Ecuador en un rango de 80 a 300 casos por 100,000 habitantes. En contraste, baja prevalencia en África, Asia y sur América con alrededor de 5 casos por 100,000 habitantes (7).

Existen estudios que muestran a diversas regiones alrededor del mundo con un mayor riesgo de la enfermedad entre las cuales se encuentran: Sardinia en Italia, persas en la India y Palestina, pudiéndose explicar por una base genética atribuible a diferencia de otras poblaciones Europeas. Además nos hace pensar que la distribución geográfica de EM podría tener una mayor susceptibilidad de riesgo influenciado por el medio ambiente (8).

En otros países Europeos como España y Portugal se reportan prevalencias que van en rango de hasta 80 y 46 casos por 100 000 habitantes respectivamente(6).

En México no se cuenta con estudios epidemiológicos actuales que permitan estimar con precisión la prevalencia e incidencia de la enfermedad, sin embargo se considera una prevalencia aproximada de 1.5 a 12 casos por cada 100,000 habitantes. Posiblemente explicado por circunstancias ambientales y composición genética de las población, aunque el subdiagnóstico y/o subregistro en México podría ser también un factor determinante para esta baja prevalencia (Figura 1) (5).

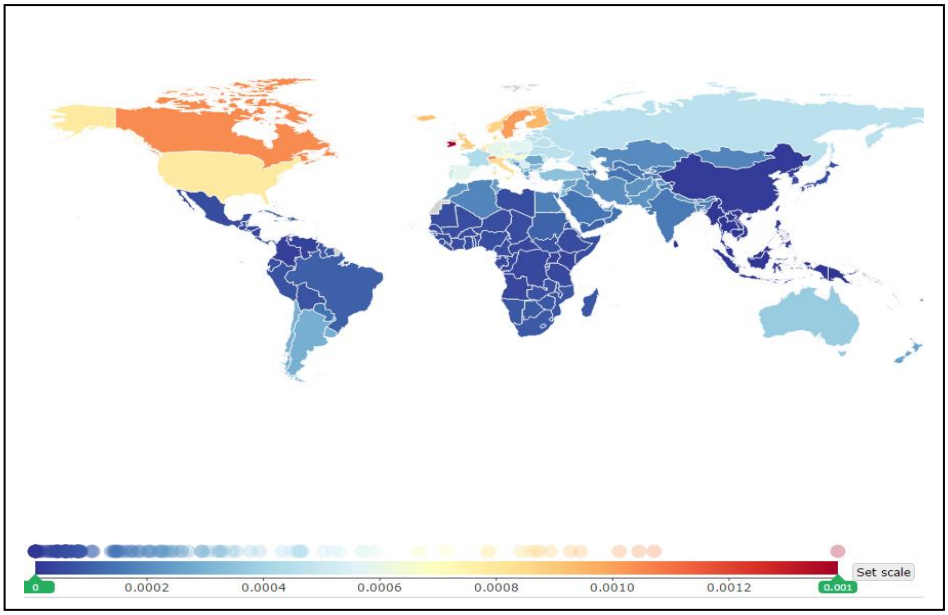


Figura 1. Prevalencia mundial de Esclerosis múltiple en mujeres y hombres por 100, 000 habitantes, 2013 (tomado de http://vizhub.healthdata.org/epi/)

3.2. Manifestaciones clínicas de la Esclerosis múltiple

La EM se considera una patología compleja que incluye aspectos inmunológicos, inflamatorios, genéticos y clínicos, con la consecuente discapacidad neurológica en los pacientes. Se observan diferentes combinaciones de discapacidades motoras, sensitivas, de coordinación, visuales, cognitivas así como síntomas de fatiga y disfunción en el tracto urinario estos son solo algunos de los signos y síntomas que incrementan la posibilidad de EM. En la última década, el amplio uso de estudios electrofisiológicos, de radioimagen cerebral y medula espinal además de parámetros inmunológicos han contribuido inmensamente al temprano diagnostico de la EM (9).

Como refiere Harrison en su tratado de medicina interna que en la mayoría de los pacientes los síntomas iniciales más frecuentes son: pérdida de fuerza en una o

más extremidades, visión borrosa debida a neuritis óptica, alteraciones de la sensibilidad, diplopía y ataxia (10).

La debilidad de las extremidades se presenta de manera insidiosa, manifestándose como fatiga tras el ejercicio, alteración de la marcha o pérdida de la destreza manual. Es posible que la exploración física al inicio no logre detectar la pérdida de fuerza. En la exploración puede encontrarse un aumento del tono muscular (espasticidad), hiperreflexia, respuestas plantares extensoras (10).

Los síntomas sensitivos consisten en parestesias o hiperestesia. La afección cerebelosa se traduce en ataxia de la marcha y las extremidades. En los casos avanzados es frecuente la disartria. La neuritis óptica, frecuente en la EM, produce una pérdida de la visión. Además, se puede observa neuralgia del trigémino, parálisis facial, vértigo con marcha inestable y hasta vómitos. Se agregan síntomas vesicales como micción imperiosa, titubeo, vaciado incompleto o incontinencia urinaria. También puede presentar estreñimiento, urgencia o incontinencia fecal (10).

En las fases avanzadas son frecuentes las alteraciones cognitivas, aunque pueden aparecer ya en fases más tempranas; estas alteraciones pueden ser: pérdida de la memoria, falta de atención, las dificultades para resolver problemas, la lentificación del procesamiento de la información y la dificultad para pasar de una actividad mental a otra. También puede presentar alteraciones del juicio, labilidad emocional asociados a reflejos faciales hiperactivos, disartria espástica y disfagia así como depresión (10).

3.3 Clasificación clínica

La EM se clasifica en varios subtipos basándose en el curso clínico, pueden agruparse en cuatro categorías generales:

- ***Esclerosis múltiple Remitente-recurrente.*** Cerca del 85% de los pacientes debutan con esta forma, se caracteriza por cuadros agudos de crisis recidivantes, de aparición impredecible, de disfunción neurológica. Estas crisis suelen evolucionar en días o semanas, y pueden ir seguidas de una recuperación completa, parcial o nula. En la mayoría de los pacientes este patrón es el que caracteriza las primeras fases de la enfermedad (11).

- ***Esclerosis múltiple Primariamente progresiva.*** Sólo 15% de los pacientes con EM se presentan con síntomas neurológicos progresivos y graduales sin remisiones desde el inicio. Generalmente los síntomas son mielopáticos. Se caracteriza por una progresión gradual de la incapacidad desde el comienzo de la enfermedad. En algunos pacientes pueden ocurrir períodos de aparente estabilidad clínica, pero no se producen recaídas bien definidas. Es la forma más frecuente de de EM en los casos de comienzo tardío (11).

- ***Esclerosis múltiple Secundariamente progresiva.*** Aparece 10-20 años después de la forma remitente-recurrente, las remisiones se vuelven infrecuentes y por lo general son reemplazadas por mayor incapacidad con empeoramiento gradual de los síntomas neurológicos a lo largo de meses a años entre los brotes, suelen quedar secuelas neurológicas y se considera también la progresión de las lesiones en etapas tempranas del comienzo de la enfermedad (11).

- ***Progresiva-recurrente.*** Es un subtipo infrecuente de la forma primaria progresiva que puede tener recaídas sobreañadidas. A diferencia de la

forma remitente-recurrente, este subtipo tiene un curso clínico con escasez de lesiones cerebrales y espinales en la resonancia magnética (11).

Hay factores que pueden desencadenar o iniciar las exacerbaciones como son: infecciones, traumatismos, el mismo puerperio. Quizá por aumento en las demandas metabólicas que ocurren en estos eventos (12).

3.4 Diagnostico

La EM no debe diagnosticarse a menos que haya evidencia de alteraciones en adultos jóvenes que presenten síntomas recurrentes y remitentes atribuibles a distintas zonas de la sustancia blanca del SNC. El diagnostico es difícil cuando los pacientes con síntomas neurológicos siguen una evolución progresiva desde el principio o cuando los síntomas son de aparición rápida o incluso explosiva, que sugieren accidente cerebro vascular. En casi todos los pacientes, la exploración neurológica pone de manifiesto signos objetivos de la enfermedad neurológica, cabe señalar que no existe ningún signo clínico ni prueba diagnóstica que sean específicos de la EM. Existe toda una gama de enfermedades en las cuales se debe pensar como diagnostico diferencial que varían dependiendo de cada situación clínica concreta. Considero que escapan al objetivo de este trabajo plantear cada una de ellas (12).

3.5. Criterios diagnósticos de la EM

Para el diagnostico de EM se han desarrollado diversos criterios diagnósticos que a través del tiempo han sido de gran utilidad, algunos se basan principalmente en criterios clínicos y otros vinculan la investigación con el tratamiento (13).

La actualización de los nuevos criterios diagnósticos de EM aportados por el comité de MC Donald (2010), se apoyan no solo en cuadro y evolución clínica, sino también toman como referencia los estudios de potenciales evocados,

neuroimágenes como la resonancia magnética (RM) y análisis del liquido céfalo raquídeo (LCR) (Tabla 1)(13).

Tabla 1. Criterios de McDonald 2010 para el diagnóstico de Esclerosis múltiple

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM
≥ 2 o más ataques[a], evidencia clínica objetiva de ≥2 lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque previo[b]	Ninguno[c]
≥ 2 o mas ataques[a], evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en el espacio, demostrada por: ≥1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en medula espinal)[d] o esperar por un nuevo ataque[a] clínico que implique un sitio diferente en SNC
1 ataque[a], evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones	Diseminación en el tiempo, demostrada por: Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 o captante con gadolinio en el seguimiento con resonancia magnética, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar por un segundo ataque clínico[a]
1 ataque[a], evidencia clínica objetiva de 1 lesión (síndrome clínico aislado)	Diseminación en tiempo y espacio demostrada por: Espacio: ≥ 1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en médula espinal)[d] o esperar por un nuevo ataque[a] clínico que implique un sitio diferente en SNC Tiempo: Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 o captante con gadolinio en el seguimiento con RM, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar por un segundo ataque clínico[a]
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM (EM primaria progresiva)	1 año de progresión de la enfermedad (retro o prospectivamente) más 2 de 3 de los siguientes criterios[d]: 1. Evidencia de diseminación en espacio en el cerebro basado en ≥ 1 lesión en T2 en regiones características de EM (periventricular, yuxtacortical o infratentorial). 2. Evidencia de diseminación en espacio en la médula espinal basado en ≥ 2 lesiones en T2 a nivel espinal. 3. Líquido cefalorraquideo positivo (bandas oligoclonales o índice de IgG elevado)

a. Un ataque se define como el reporte del paciente o la observación objetiva de eventos neurológicos agudos que se mantienen más de 24 h en ausencia de fiebre o infección, 1 ataque debe ser corroborado con el examen neurológico, potenciales evocados visuales o resonancia magnética.
b. El diagnostico clínico se basa en hallazgos objetivos de 2 o más ataques o historia razonable de un ataque en el pasado que deben ser soportados por hallazgos objetivos.
c. No se requieren estudios adicionales, sin embargo, es deseable que cualquier diagnostico de EM sea hecho con acceso a imágenes basadas en estos criterios, si la imagen o algún otro examen son negativos debe tenerse cuidado antes de hacer el diagnostico de EM y deben considerarse diagnósticos diferenciales.
d. Las lesiones que realcen con gadolinio no son necesarias, las lesiones sintomáticas son excluidas de consideración en sujetos con síndromes en tallo o medula espinal.

Abreviaturas: EM: esclerosis múltiple; IgG: inmunoglobulina G; SNC: sistema nervioso central. Secuencia T2 en RM (Se utiliza en RM con mayor frecuencia para detectar cuadros patológicos). **Fuente:** Polman CH et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the Mc Donald criteria. Annals of Neurology.2011; 69(2):292-302.

3.6 Pruebas auxiliares paraclínicas diagnosticas

El diagnóstico definitivo nunca puede basarse sólo en los datos de laboratorio o de imagenología por lo que se tiene que integrar el estudio clínico neurológico minucioso con estas pruebas auxiliares (12,13).

3.6.1 Laboratorio

Las alteraciones del LCR consisten en pleocitosis mononuclear, aumento de la concentración total de inmunoglobulinas y presencia de inmunoglobulinas oligoclonales. La pleocitosis es más frecuente en pacientes jóvenes con EM recurrente-remitente que en los de mayor edad con formas progresivas. En el 80% de los pacientes, el contenido de IgG en el LCR es alto, aunque la concentración total de proteínas es normal. Se pueden detectar bandas oligoclonales de IgG en el LCR. En el 75 al 90% de los pacientes con EM se identifican dos o más bandas oligoclonales (12,13).

3.6.2 Imagenología

La disponibilidad actual de la RM ha revolucionado el método diagnóstico del paciente con sospecha de EM. En más del 90% de los pacientes que cumplen, criterios diagnósticos de EM, la RM detecta anomalías relacionadas con la enfermedad. Se observan áreas hiperdensas anormales que destacan nítidamente del tejido cerebral que las rodea. Algunos focos hiperdensos en las imágenes ponderadas en T2 parecen surgir y extenderse desde la superficie ventricular, en correspondencia con un patrón anatomopatológico de desmielinización perivenosa que se observa en la EM (dedos de Dawson) (10,12).

También se encuentran con frecuencia lesiones en el tronco del encéfalo, el cerebelo y la médula espinal. Los estudios seriados con RM indican que aparecen nuevos focos anormales con mucha más frecuencia de lo que cabría esperar basándose sólo en criterios clínicos, lo que sugiere que en la EM es frecuente que se produzcan brotes de actividad de la enfermedad de carácter subclínico. El hallazgo de cuatro o más lesiones focales de un diámetro mayor o igual de 3 mm,

o de tres lesiones de las cuales una o varias tienen una localización periventricular, sugiere fuertemente el diagnostico de EM en pacientes menores de 50 años. En los pacientes mayores de 50 años se puede mantener una sensibilidad y especificidad aceptables añadiendo dos de los siguientes criterios: 1) diámetro de la lesión mayor de 5 mm, 2) presencia de una o varias lesiones contiguas al cuerpo de los ventrículos laterales, y 3) presencia de una o varias lesiones en la fosa posterior. Figura 2 (10).

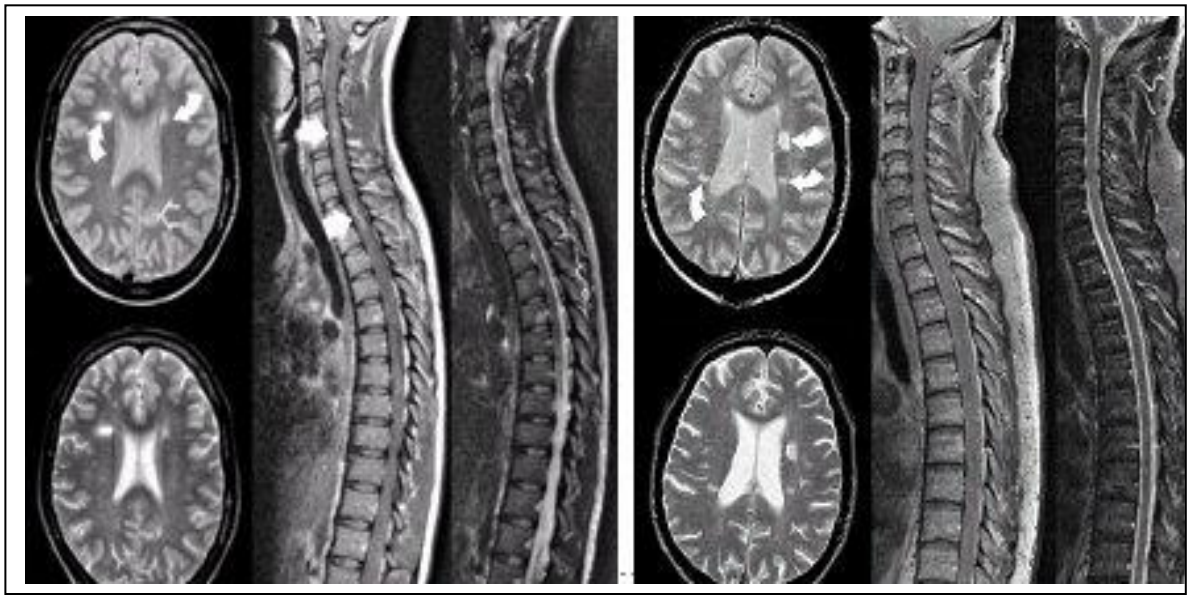


Figura 2. Hallazgos de Resonancia Magnética en Esclerosis múltiple.

3.7 Pronóstico

El pronóstico depende de la forma clínica así como del tratamiento y factores agravantes. La sobrevida de los pacientes con EM es en promedio de 35 años después del inicio de la enfermedad, con un 76.2% a los 25 años. Esta enfermedad reduce en 7 años la esperanza de vida de estos pacientes en comparación con la población en general (11).

3.8 Discapacidad

Existe una gran dificultad para realizar la valoración y cuantificación de las alteraciones que produce la EM, sin embargo es absolutamente imprescindible realizar una cuantificación para poder comparar la evolución de los pacientes de forma objetiva y para realizar valoraciones clínicas del efecto de los tratamientos en la práctica diaria y también en ensayos clínicos controlados (14).

La escala más utilizada es la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS, por sus siglas en ingles) que basa su cuantificación en la afectación visual, afectación de tronco cerebral, motora, sensitiva, cerebelo-vestibular, vésico-esfinteriano, sexual, mental y otros. Figura 3 (14).

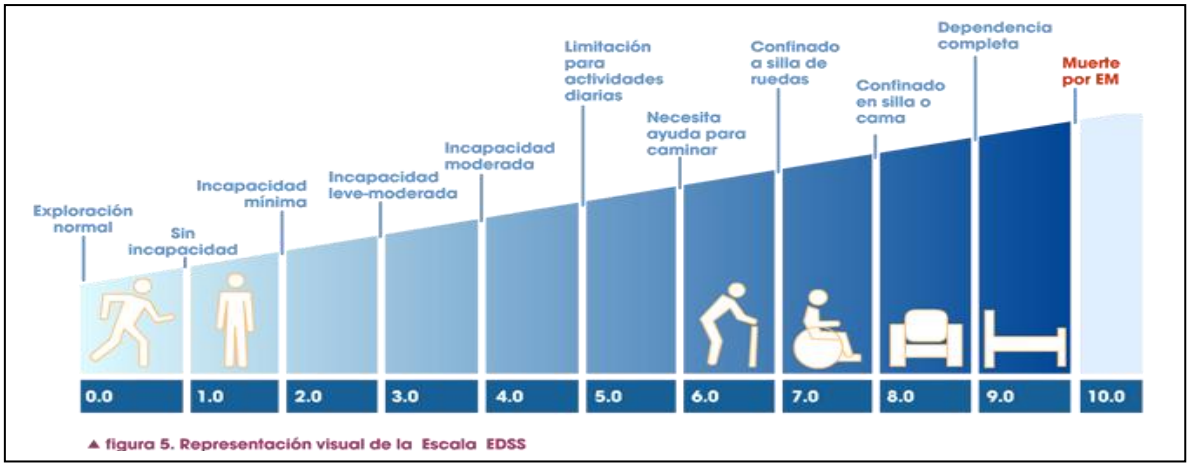


Figura 3. Escala ampliada del estado de discapacidad EDSS.

Fuente: Izquierdo G, Ruiz Pena JL. Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. Rev Neurol. 2003;36:145-52.

3.9. Antecedentes

3.9.1 Dieta y obesidad

Es aún controversial el papel que juega la grasa en la dieta como mecanismo aislado productor de obesidad, por si sola, solo explica probablemente una parte del efecto de la dieta en la obesidad. Otros nutrientes, aditivos y compuestos desconocidos, así como las propiedades físicas de los alimentos e interacciones entre nutrientes (en lugar de la ingesta de nutrientes tales como grasa per se), puede influir en la ganancia de peso. El aumento de peso provocado por la comida específica, los patrones de consumo y otros factores deben ser estudiados más a fondo. La evaluación de los hábitos alimentarios se ha convertido en un método alternativo complementario en la epidemiologia nutricional, el análisis del consumo de alimentos ha surgido como una herramienta útil para elucidar las relaciones entre la dieta y la salud. Los hábitos alimentarios en general parecen afectar más a la salud, que el consumo individual de alimentos y nutrientes aislados (15).

La exposición a la llamada "dieta occidental", que incluye ingesta alta en grasas saturadas, en proteínas, azúcares y consumo excesivo de sal, promueve la obesidad, enfermedades metabólicas, cardiovasculares y enfermedades autoinmunes (16).

3.9.2 Obesidad y Esclerosis múltiple

Está demostrado que personas con sobrepeso u obesidad durante la infancia o la adolescencia tienen el doble de riesgo de desarrollar EM en la edad adulta. Así mismo, personas que están por arriba de su peso ideal tienen mayor riesgo de padecer enfermedades autoinmunes (16).

El tejido adiposo no es un tejido inerte dedicado exclusivamente para almacenamiento de energía. Los adipocitos pueden considerarse como parte de un órgano endocrino que libera varios mediadores proinflamatorios, tales como el

factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), la interleucina 6 (IL-6), la leptina y proteína C reactiva, entre otros (17). La leptina, es una de las citocinas inflamatorias que juega un importante papel en el daño vascular en las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares (16).

Los mecanismos moleculares responsables de la asociación observada entre obesidad y EM son desconocidos, pero hay diferentes hipótesis que intentan explicar esta asociación. Una de ellas sugiere que la gente con obesidad tiene niveles más bajos de los metabólitos de la vitamina D que la gente normopeso observando un decremento en los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D lo que conlleva a un riesgo incrementado de EM (18).

Otra hipótesis señala que el tejido graso está relacionado con una inflamación crónica sistémica denominada “inflamación metabólica” (17), que aumenta la producción y liberación de citocinas proinflamatorias y aumenta el riesgo de reclutamiento de células autoinmunes CD4 + que se dirigen al SNC como auto anticuerpos, o cambiar el patrón de diferenciación de citoquinas en un perfil más patógeno (18).

3.9.3 Factores nutricionales, nutrimentos y Esclerosis múltiple

Se ha conceptualizado a la dieta como un posible factor de riesgo de desarrollar EM, sin embargo no hay suficientes estudios que de forma consistente expliquen cómo influye el factor nutricional en la etiología de esta enfermedad (19).

En un estudio realizado por Ghadirian P et al (1998) en Canadá concluye que la ingesta alta de grasas saturadas tiene un incremento en el riesgo de EM y que a su vez tienen efecto protector algunos patrones alimentarios que incluyen alto

contenido de fibra dietética, proteína de origen vegetal, vitamina C, vitamina E, tiamina, riboflavina, calcio y potasio así como un riesgo aumentado atrás el alto consumo de energía total y comida de origen animal (20).

Investigaciones recientes siguen evidenciando la controversia que aun guarda la dieta con el desarrollo de EM. Por un lado como lo señala la autora Pozuelo-Moyano B et al (2014) quien llevó a cabo una revisión para evidenciar de modo crítico las relaciones de distintos tipos de dietas y alimentos con la EM, concluyendo que se necesitan mas investigaciones sobre la nutrición como factor de riesgo, ya que esta podría tener relación con la enfermedad, y el control de ésta podría llevar a una disminución significativa de la incidencia o progresión de la patología (21).

Por otro lado, se ha considerado a los ácidos grasos poliinsaturados, omega 3 y omega 6, que intervienen en los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad; incluyendo efectos inmunomoduladores, en la microcirculación, en la agregación eritrocitaria, acción antioxidante y también algunos componentes estructurales del SNC en la membrana de mielina como efectos protectores para el desarrollo de la enfermedad (22).

Algunos estudios epidemiológicos demuestran la asociación entre la incidencia de EM y la ingesta de grasa saturada de origen animal, alcohol, tabaco, dulces, ingesta de productos ahumados, café y té; sin embargo no han sido confirmados por estudios subsecuentes (22).

Zhang SM et al (2000) realizó un estudio evaluando 2 cohortes en mujeres de Estados Unidos donde examino la asociación entre la ingesta total de grasa y sus

subtipos con el riesgo de EM sin que se encontrara evidencia que la alta ingesta de grasas saturadas o menor ingesta de grasas poliinsaturadas tuvieran alguna relación con el riesgo de EM (23). Otro estudio de este mismo autor concluye que no encuentra relación entre alta ingesta de carotenoides, vitamina C y vitamina E en la reducción del riesgo de EM en mujeres (24). En contraste, Van Meeteren ME et al. (2005) apoya la teoría sobre el beneficio que juegan los antioxidantes tales como la vitamina E, vitamina C, los ácidos grasos poliinsaturados (omega 3 y 6) que aparte de sus efectos inmunomoduladores estos pueden cambiar el perfil de la membrana celular y provocar eventos importantes en la mielinización. Además de tener influencia en el progreso de la EM reduciendo la inflamación mediada inmunológicamente, el estrés oxidante y el daño excitotoxicó (25).

Otro de los micronutrimentos que ha generado controversias en relación si su deficiencia tiene alguna asociación con EM es la vitamina B12 también llamada cobalamina, en un estudio realizado por Najafi MR et at (2012) no encuentra relación entre deficiencia de B12 y el riesgo de EM con la limitación del estudio de no haber considerado casos incidentes y solo casos prevalentes en remisión (26). Sin embargo, en la revisión de Adamo AM. (2014) describe como vitamina B12 tiene influencia positiva en la remielinizacion administrada concomitantemente con interferon β además de apoyar la teoría de que los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6 tienen una correlación negativa con EM (27).

También se propone a la vitamina D como una molécula nutricional protectora para EM (2) por encontrar en ella diversos roles inmunomoduladores y ser una de las moléculas más prometedoras para tratar enfermedades crónicas inflamatorias tal como la EM (25). Además que su deficiencia se asocia más fuertemente en regiones con mayor prevalencia de esta patología (27).

En la siguiente tabla se describen aspectos importantes sobre cómo los diferentes micro y macronutrimentos, así como la Ingesta de energía total, están de alguna forma vinculados con el riesgo de Esclerosis múltiple. Además de mostrar los principales alimentos que los contienen y sus valores de Ingesta diaria recomendada según las Tablas de Referencia Nutricional (DRI´s) del Instituto de Medicina, Academia Nacional. USA y Canadá.

Principales Micronutrimentos, Macronutrimentos y Energía total asociados con el riesgo de Esclerosis múltiple (EM)

Nutrimentos	Función relacionada con EM	Principales fuentes de alimentos	Riesgo	Referencia de Ingesta Nutricional (DRI´s en inglés)[a]. Ingestión Diaria Recomendada (RDA en inglés)[b].	
				Hombres	mujeres
Total de energía	Un alto consumo de calorías, comida rica en carbohidratos refinados y azúcar incrementa los niveles de insulina y favorece la biosíntesis, incluyendo la producción de moléculas proinflamatorias y la producción de radicales libres (28).	Se obtiene a partir de todos los alimentos y representa el nivel de ingestión energética obtenido de ellos, necesario para equilibrar el gasto energético de mantener el tamaño y la composición corporal (34).	Alto consumo	2566 (Kcal/día)[b]	1956 (Kcal/día)[b]
MACRONUTRIMENTOS					
omega-6	Juega un papel importante en la síntesis y/o metabolismo de la mielina. La concentración media de acido linoleico en suero, lípidos séricos, linfocitos y liquido cefalorraquídeo es significativamente más bajo en pacientes con EM que en sus controles (27-29).	Se localiza en semillas y sus aceites, así como en los cereales integrales. Las fuentes principales de los ácidos grasos Omega 3 y omega 6 son los vegetales y algunos animales marinos (34).	Bajo Consumo	17 (g/día)[b]	12 (g/día)[b]
omega-3	Juega un papel en la función cerebral normal y la deficiencia de este acido graso podría incrementar la susceptibilidad del inicio del daño en la vaina de mielina. El contenido de acido eicosapentanoico (EPA) los fosfolípidos eritrocitarios y la concentración media de acido docosahexaenoico (DHA) en el tejido del adiposito fue significativamente más bajo en pacientes con EM que en sus controles (29).	Entre los ácidos grasos omega 3, el EPA y el DHA se localizan sobre todo en aceites de pescado, pescados de alto contenido graso y mamíferos marinos. Los pescados de carne oscura son los más ricos en ácidos grasos omega 3. algunos ejemplos son: atún, la macarela, la trucha y el salmón (34).	Bajo Consumo	1.6 (g/día)[b]	1.1 (g/día)[b]
Grasas saturadas	Dietas altas en grasas saturadas conducen a la síntesis del almacenamiento de lípidos y colesterol lo que causa un decremento en el flujo de la membrana y una posible obstrucción de capilares y el comienzo o incremento de inflamación (28). Además de posiblemente el desbalance entre ácidos grasos saturados y poliinsaturados puede dar mayor susceptibilidad de desmielinización (20).	Provienen principalmente de lo alimentos de origen animal, como las carnes, la yema de huevo y productos lácteos. Mantequilla, manteca animal, vísceras, aceite de coco y palma roja (34).	Alto consumo	<7%	<7%
Fibra	Se ha asociado a múltiples enfermedades crónico degenerativas sin embargo el problema es que todas estas enfermedades son de naturaleza multifactorial, lo que resulta difícil asociarlas de manera directa y exclusiva con la falta de ingestión de fibra(28).	Las fuentes más importantes de fibra en la dieta son los cereales, las verduras, las frutas y las leguminosas. En México la tortilla y el frijol contribuyen en forma determinante al consumo de fibra (34).	Bajo consumo	38 (g/día)[b]	25 (g/día)[b]
MICRONUTRIMENTOS					
Vitamina B12 (Cobalamina)	Juega un papel en la síntesis y la integridad de la mielina. En los pacientes con EM se ha reportado que presentan una prevalencia más baja de nivel sérico y/o los niveles de vitamina B12 en el liquido cefalorraquídeo, posiblemente como resultado de una desorden en la unión o trasporte de Vitamina B12 (26-27-29).	La síntesis de vitamina B12 se limita casi exclusivamente a las bacterias y podemos encontrarla en los tejidos de los alimentos que han obtenido la cobalamina a partir de su propia flora intestinal. Por ejemplo: Hígado de res, sardina, Hígado de cerdo, Riñones, Corazón de res, Sesos, Atún, Lengua, Pulpo, Menudo, Mortadela, Carpa, Trucha, Huevo, quesos fuertes y en menor cantidad en requesón, yogurt y leche (34).	Bajo consumo	2.4(µg/día)[b]	2.4(µg/día)[b]
Vitamina D	Tiene diferentes roles inmunomoduladores y representa la móleculas mas prometedora para el tratamiento de enfermedades crónicas inflamatorias tal como la EM (25).	La principal fuente de la Vitamina D es la síntesis endógena, la cual es inducida por rayos UV a través de la piel. Pocos alimentos la contienen con excepción de los derivados que contienen aceites de hígado de pescados, así como el huevo de aves alimentadas con dietas ricas en vitamina D (34).	Bajo consumo	15 (µg/día)[b]	15 (µg/día)[b]
Vitamina A	Deficiencias de vitamina A resulta en desmielinización o daño en la producción de mielina en el SNC (29).	Hígado, y el aceite de hígado de pescado. Vegetales, frutas y verduras (34).	Bajo consumo	900 (µg/día)[b]	700 (µg/día)[b]
Folatos	La deficiencia de folatos tiene efectos adversos en muchos procesos de salud y en el SNC. Aunque es desconocido si esta deficiencia puede exacerbar EM (29).	Se considera que son buenas fuentes de folatos: los tejidos animales, verduras de hoja, leguminosas, oleaginosas, naranjas, huevo y cereales (34).	Bajo consumo	400 (µg/día)[b]	400 (µg/día)[b]
Vitamina E	Se encuentra exclusivamente dentro de la parte lipidica de las membranas celulares. Es un importante antioxidante que puede interrumpir la propagación de las reacciones en cadena de radicales libres. Sus isoformas son importantes en la protección de las células del SNC a través de mecanismos antioxidantes y no oxidativos (25).	Solo las plantas son capaces de sintetizar vitamina E, razón por la cual la vitamina se encuentra principalmente en productos vegetales, siendo particularmente abundante en los aceites. Plantas verdes, aceites de germen de trigo, girasol y cártamo son buenas fuentes de α-tocoferol, mientras que los de maíz y soya contienen fundamentalmente el γ-tocoferol (34).	Bajo consumo	15 (mg/día)[b]	15 (mg/día)[b]

Abreviaturas: [a]DRI´s: Dietary Reference Intakes; [b]RDA: Recommended Dietary Allowances and Adequate Intakes

Fuente: Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. http://www.nap.edu/catalog/11537.html; Bourges H, Casanueva E, Rosado JL (eds.). Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Bases fisiológicas. I y II. México, Editorial Médica Panamericana, 2005.

3.10 Evaluación del consumo de alimentos y nutrimentos

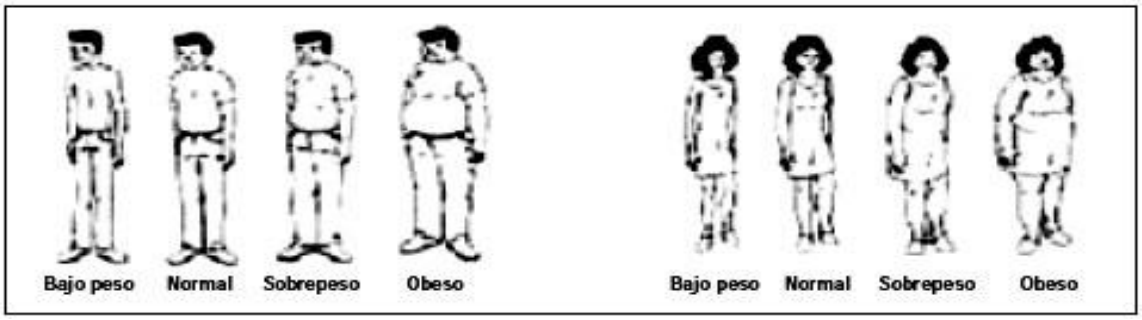
La recolección de la información sobre el consumo de alimentos y nutrimentos se obtuvo a través del “cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos”. Este cuestionario incluyó 100 alimentos, los cuales están divididos en total por 9 secciones distribuidas de la siguiente manera: sección I. Leche y derivados, sección II. Frutas, sección III. Huevos, carnes y embutidos, sección IV. Verduras, sección V. Leguminosas, sección VI Cereales, sección VII Bebidas, sección VIII Grasas y aceites, Sección IX Platillos típicos. Donde se especifica el tamaño de las porciones y su frecuencia de consumo para cada uno de ellos, nunca, menos de una vez al mes, veces al mes (1-3), veces a la semana (1-6), veces al día (1-6) (anexo 4). Este cuestionario se encuentra validado y adaptado para la dieta mexicana (30) y ha sido utilizado en algunos estudios en población mexicana (31).

El consumo de micro y macronutrimentos provenientes de los alimentos y bebidas, obtenidos del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, se calculara utilizando el programa computarizado “Sistema de Evaluación de Hábitos Nutricionales y Consumo de Nutrimentos” (SNUT) (32).

Por último, se compararan los valores de nutrimentos obtenidos a través del programa SNUT con los valores correspondientes en las tablas de referencia de ingesta diaria recomendada (DRI´s, por sus siglas en inglés) del Instituto de Medicina, Academia Nacional. USA y Canadá (33). Que son muy similares a las recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana (34). Sin embargo, en las DRI´s nos aportan para todos los nutrimentos que analizaremos en este estudio la Ingesta Diaria Recomendada (IDR) en contraste con las tablas mexicanas que en algunos nutrimentos solo ofrecen las Recomendaciones Diarias Sugeridas (IDS) por no tener datos consistentes para una ofrecer una IDR.

3.11 Evaluación del estado nutricional

La clasificación del estado nutricional se realizará acorde a la determinación de percepción de peso según el sexo, utilizando la técnica de escala de siluetas para valorar la percepción de la imagen corporal mediante cuatro categorías: bajo peso, normal, sobrepeso y obesidad. De acuerdo con la figura que represente mejor su estado nutricio en las diferentes etapas de su vida (a los 5 años, 10 años, 20 años, 30 años, 40 años, 50 años, 60 años y actualmente).



Cabe hacer el señalamiento que aunque este tipo de técnica no pretende sustituir la antrompometría para determinar el estado nutricio, este método puede ser muy útil en poblaciones y/o circunstancias especiales como es el caso de nuestro estudio donde pretendemos evaluar la fuerza de asociación de los patrones alimentarios y obesidad con el riesgo de EM en un estudio retrospectivo de casos y controles. Este tipo de métodos se han utilizado en diferentes estudios y poblaciones con adecuada validez y confiabilidad (35-38). En el estudio realizado por Osuna-Ramírez et al (2006) en población mexicana adulta mostró una correlación entre el IMC medido y el autoreportado mediante el test de siluetas de r=0.90 y aumentó cuando se evaluó la correlación entre el IMC medido y el autoreportado corregido (38).

4. Justificación

La EM es una enfermedad del sistema nervioso central considerada como la principal causa de discapacidad no traumática en el adulto joven. A pesar de ser uno de los padecimientos neurológicos más frecuentes, aun no se conocen de forma exacta sus factores de riesgo, fisiopatología y tratamiento específico.

Existe cada vez más evidencia científica, aunque no concluyente, que la ingesta de diversos nutrimentos en la dieta caracterizados por diversos patrones alimentarios y el estado nutricional podrían contribuir al incremento en la incidencia de EM. Por otra parte, está demostrado que determinados patrones de dieta promueven la obesidad. La cual se considera un factor de riesgo para diversas enfermedades neurológicas entre ellas la EM, posiblemente explicado ya que condiciona un ambiente de inflamación sistémica que a su vez desencadena diversos mecanismos autoinmunes que podrían estar coadyuvando de acuerdo a excesos o deficiencias de algunos nutrimentos a iniciar o exacerbar lesiones desmielinizantes en el SNC.

Por lo anterior se propone realizar un estudio epidemiológico que contribuya a comprender con mayor precisión como ciertos micro y macronutrimentos están interactuando con el estado nutricio de obesidad en la ocurrencia de EM que nos aporte mayor entendimiento de su etiología y factores de riesgo, con el fin de proponer acciones médico-preventivas que disminuyan la incidencia de esta enfermedad.

5. Objetivo General

Evaluar la interacción entre los patrones alimentarios y obesidad con el riesgo de Esclerosis múltiple.

5.1 Objetivos Específicos

5.1.1 Caracterizar a los pacientes con EM y sus controles: de acuerdo a sus condiciones socio-demográficas, epidemiológicas y características clínicas.

5.1.2 Determinar los patrones alimentarios en pacientes con EM y sus controles.

5.1.3 Determinar en estado nutricio de obesidad de acuerdo a edad y sexo en pacientes con EM y sus controles mediante el test de percepción de imagen corporal.

5.1.4 Evaluar el efecto conjunto de patrones alimentarios y obesidad con el riesgo de EM.

6. Hipótesis

Existe interacción entre obesidad, de acuerdo a ciertos patrones alimentarios y mayor riesgo de Esclerosis múltiple.

7. Material y métodos.

7.1 Diseño del estudio: Se realizará un estudio epidemiológico de casos y controles

7.2 Universo de trabajo: Se realizará un análisis secundario de la base de datos de un estudio epidemiológico de casos y controles, a partir de datos obtenidos del estudio original realizado en el periodo 2008-2012 ("Factores de riesgo asociados a la Esclerosis múltiple en México: estudio multicéntrico") donde se incluyeron 300 casos diagnosticados con Esclerosis múltiple identificados por diagnostico clínico y paraclínico, de acuerdo a los criterios vigentes de Mc Donald en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN). Por cada caso se obtuvieron 2 controles hospitalarios de la consulta externa del INNN, pareados por edad y sexo.

7.3 Tamaño de la muestra y poder estadístico: Se incluirán todos los casos de reciente diagnostico de Esclerosis múltiple y por cada caso dos controles, pareados por edad y sexo. Poder estadístico 0.80.

7.4 Recolección de datos del estudio original: La información, previo consentimiento informado (anexo 1), se obtuvo a través de cuestionarios socio-demográfico (anexo 2), clínico (anexo 3) y Frecuencia de Consumo de Alimentos (anexo 4). Preguntando sobre los 3 años previos al inicio de los síntomas de la enfermedad para los casos y 3 años previos a la entrevista para los controles. Llevado a cabo por personal previamente capacitado y estandarizado.

7.5 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

7.5.1 Criterios de inclusión

- ✓ CASOS.
  - Pacientes recién diagnosticados con EM de acuerdo con los criterios vigentes de MC Donald
  - Mayores de 18 años
  - Pacientes del INNN
  - Que aceptaron participar mediante la firma de consentimiento informado.
- ✓ CONTROLES HOSPITALARIOS
  - Que aceptaron participar mediante la firma de consentimiento informado y fueran pacientes de la consulta externa del INNN sin tener el evento de interés como diagnóstico.

7.5.2 Criterios de exclusión

- Aquellos casos o controles con retraso psicomotriz o enfermedades genéticas.

7.5.3 Criterios de eliminación

- Responder la encuesta de forma incorrecta o incompleta.
- Sujetos que desearon salir del estudio por cuestiones personales.
- Datos faltantes de dieta, de percepción de imagen corporal o implausibles. (p ej total de energía ingerida <500 o >7000 kcal/día).

7.6

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Nombre de la variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Definición operacional	Escala de medición	Código
Edad	Es el periodo de tiempo trascurrido desde el nacimiento al momento actual expresado en años	De control	Se medirá en años cumplidos al momento del estudio.	Cuantitativa Continua	Años
Sexo	Característica fenotípica y genotípica expresada por el paciente	De control	Se obtendrá del registro de datos personales de un cuestionario de datos personales	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 = Femenino 1 = Masculino
Ocupación	Trabajo o actividad en el que el sujeto emplea un tiempo determinado, por el cual recibe remuneración económica con políticas y normas de acuerdo a cada empresa o establecimiento.	De control	Se obtendrá y registrara la información con datos del cuestionario sociodemográfico del paciente.	Cualitativa Nominal Politómica	0= Profesionista 1=Construcción 2= Obrero 3= Campesino 4 = Otros
Escolaridad	Máximo grado escolar con reconocimiento oficial alcanzado por el sujeto.	De control	Nivel máximo de estudios.	Cualitativa Ordinal Politómica	0= Analfabeta 1= Primaria incomp 2= Primaria term 3= Secundaria 4= Preparatoria 5= Universidad 6=Posgrado
Estado Civil	Situación de las personas físicas determinadas por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio o del parentesco, que establecen ciertos derechos y deberes.	De control	Se obtendrá del cuestionario sociodemográfico del paciente	Cualitativa Nominal Politómica	0=Soltero(a) 1=Casado(a) 2=Divorciado(a) ó Separado(a) 3= Unión libre 4=Viuda
Antecedentes Heredo-familiares de la EM	Resumen global de la historia de salud de la familia desde la 3era generación, incluyendo los abuelos paternos, maternos, padre, madre, hermanos, tíos y primos hermanos.	De control	Se obtendrá y registrara del cuestionario clínico del paciente.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0=No: Cuando no cuenta con antecedentes de EM. 1=Si: cuando cuenta con uno o más antecedentes familiares de EM.
Antecedentes Personales Patológicos	Antecedentes del paciente en relación a la presencia o ausencia de enfermedades crónicas como Diabetes mellitus	De control	Se obtendrá y registrara del cuestionario clínico del paciente.	Cualitativa nominal Dicotomia	0= Ninguno 1= Diabetes 2=LES 3= Artritis Reumatoide 4= Cardiopatías 5= HAS

	(DM2), Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Artritis reumatoide, Cardiopatías, Hipertensión arterial (HAS), Vitiligo, otros.				6= vitíligo 7= Otros.
Esclerosis múltiple	Enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central de etiología aun desconocida.	Dependiente	Se incluirán todos los casos incidentes diagnosticados con EM que cumplan con los criterios de inclusión.	Cualitativa discreta	0=controles 1=casos
Obesidad	Es la situación en la que se encuentra una persona en relación con la ingesta y adaptaciones fisiológicas que tienen lugar tras el ingreso de nutrientes en su organismo	Independiente	Se utilizaran cuatro imágenes corporales, que representaran una de las siguientes categorías de estado nutricio: bajo peso, normal, sobrepeso y obeso por sexo y con la que representaba mejor su figura en cada etapa de su vida (a los 5 años, 10 años, 20 años, 30 años, 40 años, 50 años, 60 años y actualmente)	Cualitativa ordinal	0=Bajo peso 1=Normal 2= Sobrepeso 3= Obesidad
Patrones alimentarios	Es el conjunto de sustancias alimentarias que se ingieren formando hábitos o comportamientos nutricionales de los seres humanos y forma parte de su estilo de vida de los cuales se obtienen los micro y macro nutrimentos necesarios para la sobrevivencia del ser humano.	Independiente	La ingesta de alimentos se registrara del cuestionario "Frecuencia de consumo de alimentos" y mediante el programa computarizado SNUT se obtendrán valores individuales de los principales micro, macronutrimentos e ingesta total de energía que más apoya la literatura podrían estar asociados con el riesgo de Esclerosis múltiple: **Micronutrimentos** Vitamina B12, D, A, E y Folatos. **Macronutrimentos** Grasas poliinsaturadas, Omega 3 y Omega 6, grasas saturadas y fibra e **Ingesta total de energía**. Una vez obtenidos estos valores individuales serán contrastados con las tablas de Referencia de Ingesta Nutricional (DRI´s en inglés). Con base en esto, se	Cuantitativa Continua Que se reescalará a cualitativa nominal	Patrones alimentarios 0= adecuado o balanceado 1= micronutrimentos disminuidos 2=macronutrimentos y energía aumentados

			establecerán 3 diferentes patrones alimentarios: Patrón 1. Ingesta de micronutrimentos, macronutrimentos y energía adecuada Patrón 2. Ingesta de micronutrimentos disminuida. Patrón 3. Ingesta de macronutrimentos y energía aumentada		
Tabaquismo				Cualitativa Dicotómica	0= No 1= SÏ
Consumo de alcohol				Cualitativa Dicotómica	0= No 1= SÏ

7.7 Plan de análisis

7.7.1 Análisis estadístico

Una vez que se proporcione la base de datos del estudio original, se procederá a limpieza y depuración de datos que no sean necesarios para el objetivo de este estudio, además de identificación de datos erróneos o faltantes así como valores fuera de rango y las inconsistencias internas usando apoyo tecnológico de computo apropiados. Se exportaran los datos al programa estadístico STATA versión 13.0.

Para el análisis descriptivo se utilizarán estadísticas descriptivas (media, mediana, desviación estándar, valores mínimos y máximos) para variables cuantitativas y porcentajes para variables cualitativas.

El análisis bivariado se realizara mediante la prueba estadística *t* Student pareada (para variables cuantitativas), prueba de McNemar (para variables categóricas) y el análisis estratificado $\chi 2$ de Mantel-Haenszel. Se tomará un valor $p<0.05$ para establecer la significancia estadística.

Para el análisis multivariado se analizarán modelos de regresión logística múltiple condicionada, para evaluar la interacción entre los patrones alimentarios (micro y macronutrimentos) con el estado nutricio, ajustando el modelo por variables confusoras (tabaquismo, alcohol, comorbilidades, nivel socioeconómico, entre otras) para considerar las interacciones estadísticamente significativas aquellas que muestren un valor de $p <0.05$.

8. Resultados esperados y aportes del estudio

En los resultados esperamos encontrar interacción entre obesidad, de acuerdo a ciertos patrones alimentarios en base al consumo de micro y macro nutrimentos, con mayor riesgo de Esclerosis múltiple.

Esperamos que este estudio aporte mayor entendimiento de la fuerza de asociación entre el estado nutricional con los diferentes patrones alimentarios desde el punto de vista de una ingesta adecuada o inadecuada de consumo de micro o macronutrimentos para elucidar una pequeña parte de la etiológica de Esclerosis múltiple.

9. Limitaciones del estudio

Nos enfrentaremos a diferentes limitaciones debido al diseño del estudio “casos y controles” habrá sesgos de información y memoria en los diferentes instrumentos de recolección de datos por ser un estudio retrospectivo.

10. Cronograma de actividades

Actividades	Febrero Marzo 2015	Abril Mayo 2015	Junio 2015	Julio 2015	Agosto Septiembre 2015	Octubre Noviembre 2015	Diciembre Enero 2015-2016	Febrero Marzo 2016	Abril Mayo 2016	Junio Julio 2016	Agosto 2016
Búsqueda bibliográfica											
Elaboración del protocolo											
Presentación y autorización del proyecto ante las comisiones del INSP											
Análisis de la base de datos											
Escritura de resultados											
Discusión											
Conclusiones del estudio											
Elaboración del escrito médico											
Envío a comisiones revisoras											
Publicación											

ACTIVIDADES PLANEADAS	
ACTIVIDADES REALIZADAS	

11. Aspectos éticos y de bioseguridad

El estudio original contó con las autorizaciones de las comisiones de Ética (INSP y del INNN), Bioseguridad e Investigación (Anexos 5).

A cada participante, previo consentimiento informado (Anexo 1), se les explicó el objetivo del proyecto de investigación, los beneficios percibidos, aclarando que su participación no tenía ningún costo económico, al igual que podría retirarse en cualquier momento, sin que interfiriera o influyera con los servicios brindados en la unidad médica y/o en la atención de su salud.

El investigador principal, se encuentra certificado por el Comité de Revisión Institucional (IRB) de Regulaciones y Proceso de Revisión Básicos en Ética, impartido por el INSP.

Este estudio se realizará de acuerdo a los principios del ***Informe Belmont***. ***Respeto a las Personas. (***Los individuos deberán ser tratados como agentes autónomos). Aunque se trabajara con bases de datos se respetara la confidencialidad del participante. ***Beneficencia.*** No hacer daño; y acrecentar al máximo los beneficios y disminuir los daños posibles. ***Justicia.*** Cada quien lo que se merece.

También de acuerdo a la ***Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial*** que ha promulgado principios éticos que sirven para orientar a los médicos e investigadores que realizan investigación médica en seres humanos.

Consideraciones de bioseguridad. Dado que la propuesta de este estudio es un análisis secundario de una base de datos, no se llevarán a cabo maniobras de intervención y por tanto no habrá repercusiones para el paciente.

12. Recursos materiales y financiamiento.

Recursos humanos

- ✓ Investigadores

Recursos materiales

- Encuestas (Base de datos)
- Computadora
- Paquete básico de Office (Word, Excel, Power point)
- Paquete estadístico Stata v 13.0
- Papelería básica (lápiz, pluma, gomas, sacapuntas, hojas para impresión)

Recursos físicos

- ➢ Instalaciones del Instituto Nacional de Salud Pública de México
- ➢ Biblioteca

Financiamiento

- El proyecto se financiará con los recursos propios de los investigadores. (paquete estadístico Stata, Endnote, trasporte, etc.)

Factibilidad. Es muy factible por contar con la base de datos.

13. Referencias bibliográficas

[1] Guerrero AL. Charcot: una historia de un descubrimiento. Rev Esp Escl Multiple. 2009; 1(11):11-7.
[2] Talavera-Hernández C, Flores-Aldana M, Macías-Morales, et al. Vitamina D y Esclerosis Múltiple: Evidencia científica. Neurol Arg. 2013(153):1-9.
[3] Velazquez-Quintana M, Macias-Islas MA, Rivera-Olmos V, et al. [Multiple sclerosis in Mexico: a multicentre study]. Rev Neurol. 2003; 36(11):1019-22.
[4] Fernández-Muñoz R, Celma-Serrat ML. Virus y desmielinización: ¿porqué sospechar la implicación de virus en la etiología de la esclerosis múltiple? Rev Neurol. 2002; 35(10):964-72.
[5] Magaña-Zamora L. Factores de riesgo y pronóstico de pacientes con esclerosis múltiple del estado de Michoacán, México: Un estudio de casos y controles. Rev Mex Neuroci. 2012; 13(2):78-85.
[6] Sá Jd. Epidemiología de la esclerosis múltiple en Portugal y España. Rev Neurol. 2010; 51(7):387-92.
[7] Corona T, Roman GC. Multiple sclerosis in Latin America. Neuroepidemiology. 2006; 26(1):1-3.
[8] Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg. 2002; 104(3):182-91.
[9] Archiron A, Barak Y. Multiple sclerosis from probable to definite diagnosis. A 7 year prospective study. Arch Neurol. 2008; 57:974-9.
[10] Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. Harrison principios de medicina interna. 14 ed. México: McGraw-Hill; 2000.
[11] Domínguez-Moreno R, Morales-Esponda M, Rossiere-Echazarreta NL, et al. Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. Rev Fac Med Univ Nac Auton Mex. 2012; 55(5):26-35.
[12] Tierney LM, Mcphee SJ, Papadakis MA. Diagnóstico clínico y tratamiento. 46 ed. México: McGraw-Hill; 2007.
[13] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011; 69(2):292-302.
[14] Izquierdo G, Ruiz-Pena JL. [Clinical evaluation of multiple sclerosis: quantification by use of scales]. Rev Neurol. 2003; 36(2):145-52.
[15] Denova-Gutierrez E, Castanon S, Talavera JO, et al. Dietary patterns are associated with different indexes of adiposity and obesity in an urban Mexican population. J Nutr. 2011; 141(5):921-7.
[16] Dadalti-Fragoso Y. Modificable environmental factors in multiple sclerosis. Arq Neuropsiquiatr. 2014; 72(11):889-94.
[17] Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. ISRN Inflamm. 2013:1-12.
[18] Hedstrom AK, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. Mult Scler. 2012; 18(9):1334-6.
[19] Schwarz S, Leweling H. Multiple sclerosis and nutrition. Mult Scler. 2005; 11(1):24-32.
[20] Ghadirian P, Jain M, Ducic S, et al. Nutritional factors in the aetiology of multiple sclerosis: a case-control study in Montreal, Canada. Int J Epidemiol. 1998; 27(5):845-52.
[21] Pozuelo-Moyano B, Benito-Leon J. [Diet and multiple sclerosis]. Rev Neurol. 2014; 58(10):455-64.
[22] Habek M, Hojsak I, Brinar VV. Nutrition in multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg. 2010; 112(7):616-20.

[23] Zhang SM, Willett WC, Hernan MA, et al. Dietary fat in relation to risk of multiple sclerosis among two large cohorts of women. Am J Epidemiol. 2000; 152(11):1056-64.
[24] Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ, et al. Intakes of carotenoids, vitamin C, and vitamin E and MS risk among two large cohorts of women. Neurology. 2001; 57(1):75-80.
[25] Van Meeteren ME, Teunissen CE, Dijkstra CD, et al. Antioxidants and polyunsaturated fatty acids in multiple sclerosis. Eur J Clin Nutr. 2005; 59(12):1347-61.
[26] Najafi MR, Shaygannajad V, Mirpourian M, et al. Vitamin B(12) Deficiency and Multiple Sclerosis; Is there Any Association? Int J Prev Med. 2012; 3(4):286-9.
[27] Adamo AM. Nutritional factors and aging in demyelinating diseases. Genes Nutr. 2014; 9(1):360.
[28] Riccio P, Rossano R. Nutrition facts in multiple sclerosis. ASN Neuro. 2015; 7(1):1-20.
[29] Gaby A. Multiple sclerosis. Glob Adv Health Med. 2013; 2(1):50-6.
[30] Hernandez-Avila M, Romieu I, Parra S, et al. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. Salud Publica Mex. 1998; 40(2):133-40.
[31] Gonzalez-Salazar MC, Medina-Urrutia AX, Juarez-Rojas JG, et al. [Dietary patterns and physical activity in the mexican population: association with fatty liver]. Gac Med Mex. 2014; 150 Suppl 1:39-47.
[32] Hernandez-Avila M, Resoles M, Parra S, et al. Sistema de evaluación de hábitos nutricionales y consumo de nutrimentos (SNUT). Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (INSP).
[33] Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requeriments.
[34] Bourges H, Casanueva E, Rosado JL. Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Bases fisiológicas. . México: Editorial Médica Panamericana; 2005.
[35] Mujica EV, Leiva ME, Rojas ME, et al. [Discordance between nutritional status and self perception of weight among adults from Talca, Chile]. Rev Med Chil. 2009; 137(1):76-82.
[36] Munoz-Cachon MJ, Salces I, Arroyo M, et al. Overweight and obesity: prediction by silhouettes in young adults. Obesity (Silver Spring). 2009; 17(3):545-9.
[37] Rueda-Jaimes G, Camacho L, Flóres S, et al. [Validity and Reliability of Two Silhouette Scales to Asses the Body Image in Adolescent Students. Rev Colomb Psiquiatr. 2012; 41(1):101-10.
[38] Osuna-Ramirez I, Hernandez-Prado B, Campuzano JC, et al. [Body mass index and body image perception in a Mexican adult population: the accuracy of self-reporting]. Salud Publica Mex. 2006; 48(2):94-103.

14. ANEXOS