

TRABAJO DE FIN DE GRADO  
GRADO EN MEDICINA



**PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO  
CARDIOVASCULAR Y ESTILO DE VIDA EN  
PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE  
MAYORES DE 50 AÑOS**

AUTOR: GUILLERMO DE VEGA PÉREZ

TUTORA: M<sup>a</sup> NIEVES TÉLLEZ LARA

COTUTORA: PATRICIA MULERO CARRILLO

Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología

## INDICE

<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>3</b>
<b>2. ABSTRACT.....</b>	<b>3</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>4</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>7</b>
<b>5. MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>8</b>
<b>a. Diseño del estudio</b>	
<b>b. Población de estudio</b>	
<b>c. Criterios de inclusión</b>	
<b>d. Variables del estudio</b>	
<b>e. Análisis estadístico</b>	
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>10</b>
<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>14</b>
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>15</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>16</b>
<b>10. ANEXOS.....</b>	<b>18</b>
<b>11. PÓSTER.....</b>	<b>20</b>

## 1. RESUMEN

La esclerosis múltiple es una enfermedad del sistema nervioso central (SNC) disímune y neurodegenerativa que representa la primera causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes. El pico de mayor incidencia se sitúa en el adulto joven entre los 20 y los 40 años, aunque la enfermedad puede aparecer en cualquier edad de la vida. En un 5-10% de pacientes el debut de la enfermedad se inicia por encima de los 50 años, lo que denominamos *Late onset*. La incidencia y la prevalencia de este grupo de edad está aumentando progresivamente en los últimos años. Esta población, junto con los pacientes con esclerosis múltiple de debut más joven que alcanzan edades avanzadas, presentan una serie de características que la convierten en un desafío para el neurólogo.

Son pacientes con un curso evolutivo con predominio de las formas progresivas donde existe menor evidencia de la eficacia de los tratamientos aprobados y una mayor probabilidad de presentar complicaciones derivadas de los fármacos y enfermedades concomitantes, principalmente cardiovasculares, que afectan negativamente al curso evolutivo. Por este motivo, es prioritario identificar aquellos factores potencialmente reversibles que afectan negativamente a la evolución de la enfermedad. Nuestro objetivo principal ha sido determinar la frecuencia de comorbilidades cardiovasculares y de hábitos saludables en nuestra población de pacientes con esclerosis múltiple mayores de 50 años.

## 2. ABSTRACT

Multiple sclerosis is an autoimmune and neurodegenerative disease of the central nervous system (CNS) that represents the leading cause of non-traumatic disability in young adults. The peak age of incidence is in young adults between 20 and 40 years of age, although the disease can appear at any age of life. In 5-10% of patients, the onset of the disease begins above the age of 50, which we call *Late onset*. The incidence and prevalence of this age group has been increasing in recent years. This population, along with patients with younger onset multiple sclerosis who reach advanced ages, present a series of characteristics that make them a challenge for the neurologist.

They are patients with an evolution with a predominance of progressive forms, where there is less evidence of the effectiveness of approved treatments and a greater probability of presenting complications derived from drugs and concomitant diseases, mainly cardiovascular, that negatively affect the evolutionary course. For this reason, it is a priority to identify those potentially reversible factors that negatively affect the evolution of the disease.

Our objective has been to determine the frequency of cardiovascular comorbidities and healthy lifestyle habits in our population of patients with multiple sclerosis over 50 years.

### 3. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple es una enfermedad del sistema nervioso central que afecta a 2.8 millones de personas en todo el mundo y es la primera causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes en Europa y Norte América (1). En concreto en España la prevalencia estimada es de 130 casos por cada 100000 habitantes. Estos datos sitúan a nuestro país en una franja de prevalencia alta de la enfermedad y que además está en aumentado en las últimas décadas. (2)

Aunque la etiología de esta enfermedad es desconocida, probablemente distintos factores ambientales entre los que crece el protagonismo de la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), inducen una respuesta inmunitaria anormal en personas genéticamente predispuestas. Se cree que los linfocitos T autorreactivos activados en la sangre periférica, atraviesan la barrera hematoencefálica, y una vez en el SNC se reactivan al entrar en contacto con las células presentadoras de antígenos. (3)

Esto daría lugar a una cascada inflamatoria con reclutamiento de nuevos linfocitos T y B y liberación de citocinas y factores proinflamatorios que produciría una inflamación local y una destrucción de la mielina. Al proceso de destrucción de la mielina, le acompaña una lesión directa de los oligodendrocitos. Esto explica que al avanzar la enfermedad la capacidad de remielinización disminuya, aumente la degeneración axonal y neuronal lo que clínicamente se traduce en el paciente en la acumulación de discapacidad.

Clínicamente, se distinguen 3 cursos evolutivos de la enfermedad:

- **EM remitente-recurrente (RR):** Hasta en el 85% de los pacientes la enfermedad debuta en forma de brotes. Los brotes se caracterizan por presentar síntomas neurológicos de nueva aparición que duran al menos 24 horas y que traducen clínicamente la inflamación y desmielinización de una región del SNC.
- **EM secundariamente progresiva (SP):** Tras 15-25 años de evolución de una EM RR, el 50% de los pacientes evolucionan hacia una forma SP, en la cual predomina la neurodegeneración sobre la inflamación y progresa la discapacidad.
- **EM primariamente progresiva (PP):** Un 15% de los pacientes debutan con una forma PP. En estos pacientes se produce una progresión de la discapacidad desde el inicio de la enfermedad.

Además de estas formas evolutivas, han aparecido dos nuevos conceptos:

- **Síndrome radiológico aislado (SRA) (3):** Se define como la detección de forma incidental en estudios de RM cerebral de lesiones típicas de EM, en pacientes que no han presentado síntomas sugestivos de EM.
- **Síndrome clínico aislado (SCA) (3):** Se define de esta manera al primer episodio clínico sugestivo de esclerosis múltiple. Tras el estudio etiológico inicial con RM cerebral y medular puede cumplir criterios de EM.

Los pacientes diagnosticados de RIS o CIS, no presentan criterios diagnósticos de EM, sin embargo, tienen riesgo de desarrollar la enfermedad en un futuro.

El pico de mayor incidencia de la enfermedad se sitúa en el adulto joven entre los 20 y los 40 años. Sin embargo, en un 5-10% de pacientes el debut de la enfermedad se inicia por encima de los 50 años, lo que denominamos esclerosis múltiple de inicio tardío. (4)

El porcentaje de pacientes que debuta en esta edad tardía (late onset) está aumentando según distintos estudios epidemiológicos (5) y especialmente en mujeres (6). Estudios recientes (7) apuntan a que esta población de pacientes presenta una peor evolución con una adquisición más rápida de discapacidad y más probabilidad de iniciar la enfermedad con un curso progresivo que los pacientes que debutan a edades más jóvenes. Además de los pacientes que debutan a edades tardías, el envejecimiento de la población y la mejoría del pronóstico de nuestros pacientes, gracias a las terapias de alta eficacia, hace que la proporción de pacientes con edad avanzada que son seguidos en nuestras consultas constituyan un porcentaje cada vez más elevado del global de pacientes.

Esta población envejecida presenta unas características diferentes de los pacientes más jóvenes en cuanto a la evolución de su enfermedad y a la eficacia y posibles efectos adversos de los fármacos empleados. Esto se debe a varios factores:

En primer lugar, la influencia del envejecimiento en el curso de la enfermedad desde un punto de vista biológico (8). La edad se ha asociado con un predominio del proceso neurodegenerativo sobre la inflamación, hecho que favorece el acúmulo de discapacidad permanente y sobre la que los actuales tratamientos han mostrado beneficios muy modestos. Este predominio del proceso neurodegenerativo con la edad se asocia con fracaso de la remielinización, con pérdida de la reserva estructural del SNC y con el proceso de inmunosenescencia del sistema inmunitario inherente al envejecimiento biológico. (9)

En segundo lugar, los ensayos controlados aleatorios incluyen generalmente pacientes con EM hasta los 55 años, excluyendo pacientes de más edad en la evaluación de la

eficacia y seguridad de los fármacos empleados. Por tanto, en esta población con EM hay un vacío de conocimiento, aunque los estudios de práctica clínica apuntan a que los fármacos son menos efectivos y entrañan una mayor probabilidad de efectos adversos que en población más joven.

En tercer lugar, una mayor frecuencia de comorbilidades relacionadas con la edad, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la dislipemia o antecedentes de cardiopatía isquémica que la población más joven.

Comparado con sujetos sanos, algunos estudios apuntan que los pacientes con esclerosis múltiple presentan mayor incidencia de procesos oncológicos, enfermedades cardiovasculares, psiquiátricas o autoinmunes (10). En concreto las enfermedades cardiovasculares presentan un especial impacto en la EM ya que se ha descrito que aquellos pacientes que además presentan factores de riesgo cardiovascular asociados tienen más atrofia cerebral y carga lesional en la resonancia magnética cerebral (11). Además, la presencia de comorbilidades condiciona nuestras decisiones terapéuticas de manera que en pacientes con hipertensión arterial ciertos fármacos (teriflunomida, alemtuzumab o fingolimod) deben ser empleados con mayor precaución o incluso desaconsejarse su empleo. La presencia de comorbilidades también favorece el que nuestros pacientes precisen más tratamientos farmacológicos favoreciendo la politerapia.

Aunque España se sitúa a nivel mundial según datos de la OMS como un país con baja incidencia de muertes atribuidas a patología cardiovascular, las enfermedades cardiovasculares siguen constituyendo la primera causa de muerte para el conjunto de la población española. No existe suficiente información sobre la frecuencia de comorbilidades cardiovasculares en este grupo de edad en poblaciones de nuestro entorno o sobre posibles diferencias de frecuencia entre distintas poblaciones de pacientes.

Por tanto, este grupo de edad avanzada se trata de una población en aumento, que presenta un peor curso evolutivo de la enfermedad, un menor beneficio esperable de los fármacos aprobados, una mayor probabilidad de sufrir complicaciones derivadas del tratamiento o de la enfermedad y una frecuencia mayor de comorbilidades que afectan negativamente al curso evolutivo.

Se está poniendo un énfasis creciente en la importancia del estilo de vida como estrategia complementaria a la terapia farmacológica en pacientes con EM (12). En concreto, el tabaquismo y el ejercicio físico son dos de los hábitos saludables con mayor

evidencia de su efecto sobre el curso de la enfermedad y que están relacionados con el desarrollo de comorbilidades.

El tabaquismo no solo se ha descrito como factor relacionado con el desarrollo de la enfermedad, sobre todo en la edad pediátrica (tabaquismo pasivo), si no que cada vez se acumula más evidencia de que los pacientes fumadores tienen mayor probabilidad de adquirir mayor discapacidad y de responder peor al tratamiento farmacológico. (13) Además, es una de las principales causas asociadas al desarrollo de comorbilidades a nivel cardiovascular.

El ejercicio físico no solo previene el desarrollo de otras posibles comorbilidades asociadas si no que se ha asociado con una mejoría sintomática en EM y cada vez existe mayor evidencia de su potencial impacto sobre biomarcadores asociados a neurodegeneración en pacientes con EM. (14)

Pese a la relevancia de la coexistencia de estas patologías para la evolución de la enfermedad, no existen datos en la literatura científica que nos describan la magnitud de las patologías concomitantes ni de los hábitos de vida de nuestros pacientes. Es imperioso conocer la relevancia del problema ya que se trata de factores que influyen en la evolución de la enfermedad y que son potencialmente modificables para poder implementar en un futuro estrategias que nos ayuden a disminuir su impacto.

## 4. OBJETIVOS

El objetivo general es caracterizar la frecuencia de comorbilidades cardiovasculares y de hábitos de vida saludables de nuestros pacientes con edad superior a 50 años.

De esta manera obtendremos información que nos permita posteriormente diseñar estrategias para actuar sobre aquellos factores que están afectando a su curso evolutivo o en promover hábitos de vida saludables que impacten positivamente en su enfermedad.

### **Objetivos específicos:**

1. Describir las características demográficas, clínicas y la frecuencia de comorbilidades cardiovasculares (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, sobrepeso/obesidad) en nuestra población de pacientes con esclerosis múltiple con edad superior a 50 años.
2. Determinar la frecuencia de tabaquismo y el grado de actividad física de nuestra población de pacientes con EM con edad superior a 50 años.

3. Analizar la relación entre la presencia de comorbilidades, hábitos de vida perjudiciales o inicio de la enfermedad por encima de 50 años (LOMS) con el grado de discapacidad adquirido evaluado por las escalas EDSS o MSSS.
4. Comparar las características clínicas, demográficas y presencia de comorbilidades y hábitos de vida entre la cohorte de pacientes con EM que debutan por encima de los 50 años con toda la cohorte.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

### a. Diseño del estudio:

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal.

### b. Población de estudio:

Se han incluido pacientes con diagnóstico de EM, en seguimiento en la consulta de patología desmielinizante del servicio de Neurología del HCUV.

Se ha obtenido el consentimiento informado por escrito de manera individual de cada participante previamente a su inclusión en el estudio. Se ha realizado una única visita dentro del estudio.

### c. Criterios de inclusión

1. Diagnosticado de EM de acuerdo con los criterios de Mc Donald de 2017.
2. Edad = o > 50 años.
3. Firma del consentimiento informado
4. Valorados en la consulta de patología desmielinizante en los últimos 3 años.

### d. Variables de estudio:

La recogida de datos se ha realizado a través de la plataforma RedCap cuya licencia, acceso y soporte nos aporta la Gerencia regional de Sanidad a través de la unidad de apoyo a la investigación del hospital Clínico Universitario de Valladolid.

1. Variables clínicas-demográficas
  - Fecha de nacimiento
  - Sexo
  - Fecha de inicio de la enfermedad
  - Fecha de la última visita en la consulta
  - Curso evolutivo: (Remitente Recurrente / Primariamente progresiva / Secundariamente progresiva / Síndrome radiológico aislado)

- Discapacidad actual valorada por la escala EDSS (Expanded Disability Status Scale) (escala que valora en grado de discapacidad con un score de 0 a 10 siendo 0 ausencia de discapacidad y 10 fallecimiento por EM) (15)
- Velocidad de la discapacidad valorada por la escala MSSS (Multiple Sclerosis Severity Score) actual (16)
- Tratamiento modificador de la enfermedad actual: si / no
- Tratamiento: Interferón b1A sc, Interferón b1A im, interferón b1B sc, Acetato de glatirámico s.c, Teriflunomida, Dimetilfumarato, Fingolimod, Cladribina, Siponimod, Rituximab, Ocrelizumab, Natalizumab, Alemtuzumab, Ofatumumab, Diroximel fumarato.
- Tratamiento previo modificador de la enfermedad: si / no
- Tratamiento/s previo/s: Interferón b1A sc, Interferón b1A im, interferón b1B sc, Acetato de glatirámico s.c, Teriflunomida, Dimetilfumarato, Fingolimod, Cladribina, Siponimod, Rituximab, Ocrelizumab, Natalizumab, Alemtuzumab, Ofatumumab, Diroximel fumarato.

## 2. Comorbilidades

- Hipertensión arterial: El paciente se considerará con HTA si:
  - Diagnóstico establecido por su MFyC u otro profesional sanitario
  - Si recibe tratamientos con fármacos antihipertensivos
  - Si la PA medida en la consulta es  $> 140/90$  mmHg
- Diabetes mellitus
  - Diagnóstico establecido por su MFyC u otro profesional sanitario
  - Si recibe tratamientos con fármacos antidiabéticos
  - Si la HbA1c valorada en bioquímica sanguínea es  $> 6.5\%$
- Dislipemia
  - Diagnóstico establecido por su MFyC u otro profesional sanitario.
  - Si recibe tratamientos con fármacos hipolipemiant
- Sobrepeso u obesidad
  - Si IMC está entre 25-29.9: sobrepeso
  - Si IMC es  $> 30$ : obesidad
  - Si IMC es 18-25: normopeso
  - Si IMC es  $< 18$ : bajo peso

### 3. Estilo de vida

- Tabaquismo si / no
- Actividad física (de acuerdo con Directrices de la OMS sobre actividad física y hábitos sedentarios)
  - o Alta: realización de al menos 300 minutos de actividad física moderada o 150 minutos de actividad física vigorosa a la semana.
  - o Moderada: realización de al menos 150-300 minutos de actividad física moderada o de 75 a 150 minutos de actividad física vigorosa a la semana.
  - o Baja: pacientes que no cumplen las recomendaciones previas.

#### e. Análisis estadísticos

Los análisis estadísticos se han realizado usando SPSS 26 (IBM, Armonk, NY). En nivel de significancia se establecerá en  $p \leq 0.05$ . Cuando corresponda, las estimaciones se expresarán como medias con desviaciones estándar o como medianas con rango. Las variables categóricas y continuas se compararán entre grupos con pruebas de Chi-cuadrado y análisis de varianza unidireccional. Se utilizará la prueba de T de student para comprobar la normalidad de las variables continuas. Para los datos no paramétricos, se utilizará la prueba de suma de rangos de Mann-Whitney y la prueba de rangos de Spearman para la correlación. Se realizará una regresión lineal multivariable para modelar las relaciones entre las variables de discapacidad EDSS, MSSS ajustadas por las otras variables demográficas y clínicas.

## 6. RESULTADOS

6.1 Descripción las características demográficas, clínicas y la frecuencia de comorbilidades cardiovasculares.

6.1.a Descripción de las características demográficas y clínicas:

En este estudio se han incluido 342 pacientes, de los cuales el 68.1% son mujeres (n= 233) y el 31.9% hombres (n= 109). La edad media de los pacientes fue de  $59 \pm 7.4$  años con un rango entre 50 años y 89 años. Ver tabla 1

Respecto al tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad, se ha obtenido una media de  $19.8 \pm 10.8$  años. En cuanto al curso evolutivo de la enfermedad, el 41.1% presentaba un fenotipo remitente-recurrente, el 39.9% un curso secundariamente progresivo, y un 19% un curso primariamente progresivo.

La mediana del EDSS fue de 4 (rango =9.5-0) y la media del MSSS fue de  $4.3 \pm 3.1$ . De los 342 pacientes del estudio el 52.9% (n=181) estaba en tratamiento con alguno de los fármacos modificadores del curso de la enfermedad.

n	342
Mujeres; n (%)	233 (68.1)
Edad; media (años) $\pm$ DE	$59 \pm 7.4$
Rango	50-89
Duración enfermedad; media (años) $\pm$ DE	$19.8 \pm 10.8$
Curso evolutivo actual; n (%)	
Remitente-recurrente	140 (41.1)
Primariamente progresiva	65 (19)
Secundariamente progresiva	136 (39.9)
EDSS; mediana (rango)	4 (0-9.5)
MSSS; media $\pm$ DE	$4.3 \pm 3.1$

**Tabla 1.** Características clínicas de la muestra. (EDSS; Expanded Disability Status Scale. MSSS; Multiple Sclerosis Severity Score)

#### 6.1.b Descripción de las comorbilidades

La dislipemia fue la comorbilidad más prevalente presente en el 36% (n=123), seguida de la hipertensión arterial (27,5%; n=94) y la diabetes mellitus (8,2%; n=28). Casi el 50% de los pacientes tenían al menos una comorbilidad y 11 pacientes (3.2%) presentaban las 3 comorbilidades. En relación con el peso un 36% presentaban sobrepeso (n=123) y obesidad un 17.8% (n=61).

n	342
Hipertensión arterial; n (%)	94 (27.5)
Diabetes mellitus; n (%)	28 (8.2)
Dislipemia; n (%)	123 (36)
Tabaquismo activo; n (%)	72 (21)
Bajo peso; n (%)	7 (2)
Normopeso; n (%)	146 (42.7)
Sobrepeso; n (%)	123 (36)
Obesidad; n (%)	61 (17.8)
Actividad Física	
Alta	28 (8.2)
Moderada	73 (21.3)
Baja	241 (70.5)

**Tabla 2.** Prevalencia de las comorbilidades vasculares y de hábitos de vida saludable.

6.2 Descripción de la prevalencia del tabaquismo y el nivel de actividad física.

El estudio de hábitos saludables mostró que el 21% de los pacientes (n=72) fumaban de manera activa y el 70,5% (n=241) presentaba un nivel de actividad física bajo en relación a las recomendaciones de la WHO.

n	342
Tabaquismo activo; n(%)	72 (21)
Actividad física; n (%)	
Alta	28 (8.2)
Moderada	73 (21.3)
Baja	241 (70.5)

**Tabla 3.** Prevalencia de hábitos de vida.

6.3 Análisis de la asociación entre las comorbilidades y la discapacidad

Se analizó la relación entre la presencia de comorbilidades vasculares de forma individual y/o combinadas (presentar una, dos o tres comorbilidades) con el grado de discapacidad actual valorado por las escalas EDSS y MSSS sin objetivarse una relación significativa.

Sí se encontró una asociación significativa entre el tabaquismo activo y tener una mayor discapacidad valoradas por la escala EDSS ( $p=0.030$ ) y MSSS ( $p=0.019$ ).

Asimismo, se ha objetivado una asociación significativa entre los pacientes con EM que debutan por encima de los 50 años (LOMS) y tener puntuaciones más altas en la escala MSSS ( $p<0,001$ ) pero no en la EDSS.

	EDSS	p	MSSS	p
Tabaquismo activo	Mediana (RI)		Media $\pm$ DE	
Si	4.5 (4.5)	0.030	4.55 $\pm$ 3.3	0.019
No	3.5 (3.5)		3.41 $\pm$ 2.5	
Edad debut				
< 50 años	4.0 (4.5)	0.86 (ns)	3.9 $\pm$ 3.1	< 0.001
> = 50 años	4.0 (4)		5.5 $\pm$ 3.1	

**Tabla 4.** Asociación comorbilidades con variables de discapacidad (EDSS y MSSS)

#### 6.4 Análisis de las variables entre las 2 cohortes de pacientes.

En nuestra muestra 69 pacientes (20.2%) debutaron por encima de los 50 años (edad media de  $59 \pm 4.4$  años) y 273 pacientes (79.8%) debutaron a una edad inferior (edad media  $61 \pm 6.4$  años). Ver tabla 5.

Como era esperable se objetivó una asociación entre el debut de la enfermedad por debajo de los 50 años y una mayor duración de la enfermedad medida en años ( $p < 0.001$ ) en comparación con los pacientes con late onset. Como se ha descrito previamente no se ha objetivado una diferencia en el grado de discapacidad actual medido por EDSS entre ambos grupos (mediana de ambos grupos: 4) pero si una mayor velocidad de adquisición de discapacidad valorado por la escala MSSS en los pacientes con inicio por encima de 50 años ( $5.5 \pm 3.1$  vs  $3.9 \pm 3.1$ ;  $p < 0.001$ ).

En relación al curso evolutivo de la enfermedad se objetivaron diferencias significativas entre ambos grupos. Un 43.5% de los pacientes con late onset presentaron un curso clínico primariamente progresivo frente al 13% de los que debutaron por debajo de los 50 años. Sin embargo, agrupadas ambas formas progresivas aproximadamente un 60% de los pacientes de ambos grupos presentan un curso progresivo de la enfermedad frente al 40% que permanecen con remitente-recurrente.

No se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de comorbilidades cardiovasculares y hábitos de vida entre los pacientes LOMS y el resto de la cohorte.

	Debut < 50 años	Debut = o > 50 años	p
n	273 (79.8%)	69 (20.2%)	
n, % de mujeres	185 (68.5)	47 (68.1)	ns
Edad; media (años) $\pm$ DE	$61 \pm 6.4$	$59 \pm 4.4$	ns
Duración de la enfermedad; media (años) $\pm$ DE	$22.6 \pm 10$	$9.1 \pm 5.9$	<0.001
EDSS; mediana (rango)	4 (0-9.5)	4 (0-8.5)	ns
MSSS; media $\pm$ DE	$3.9 \pm 3.1$	$5.53 \pm 3.1$	<0.001
Curso evolutivo			
Remitente-recurrente	111 (41.1)	27 (39.1)	<0.001
Primariamente progresivo	35 (13)	30 (43.5)	
Secundariamente progresivo	123 (45.6)	11 (15.9)	
Tratamiento activo; n, %	150 (55.6)	30 (43.5)	ns
Hipertensión arterial; n, %	69 (25.6)	24 (34.8)	ns
Dislipemia; n, %	92 (34.5)	30 (44.1)	ns
Diabetes mellitus; n, %	21 (7.8)	7 (10.1)	ns
0 comorbilidades	144 (53.1)	31 (44.9)	ns
1 comorbilidades	78 (28.3)	20 (29.0)	
2 comorbilidades	43 (15.9)	13 (18.8)	
3 comorbilidades	6 (2.2)	5 (7.2)	

**Tabla 5.** Comparación de variables entre las 2 cohortes de pacientes.

## 7. DISCUSIÓN

En la población de edad avanzada, aumenta la presencia de comorbilidades, lo que impacta sobre el curso evolutivo de la enfermedad y condiciona la estrategia terapéutica en los pacientes con EM. (17) (18)

Se ha descubierto que las comorbilidades, como infecciones, enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, diabetes y trastornos psiquiátricos, son más prevalentes en las personas con EM que en la población general. (19)

Este estudio nos ha permitido determinar la frecuencia de comorbilidades y de hábitos de vida saludable en nuestra cohorte de pacientes con EM mayores de 50 años.

La frecuencia de comorbilidades objetivada es similar a la descrita en grandes cohortes de pacientes como la publicada por Marrie et (18), quienes describen en una cohorte de más de 8.000 pacientes con EM de EE. UU. una frecuencia de dislipemia del 37%, hipertensión arterial de 30.1% y 6.1% de diabetes mellitus. Las principales diferencias metodológicas con nuestro estudio son que incluyen a todos los pacientes independientemente de la edad y de que la recogida de datos se realizó a través de una encuesta que completaban los propios pacientes. Estas diferencias de metodología entre ambos estudios nos hacen hipotetizar una menor frecuencia de comorbilidades en nuestros pacientes que la detectada en población norteamericana.

En nuestro estudio no hemos objetivado una asociación entre la presencia de comorbilidades vasculares y la discapacidad de nuestros pacientes como se ha descrito frecuentemente en la literatura. Una posible explicación es que aunque la presencia de comorbilidades se ha asociado a una mayor discapacidad a lo largo de toda la enfermedad, parece que la presencia de otras enfermedades impacta principalmente al inicio de la EM y en nuestros pacientes se recogieron en el momento actual. Esta posibilidad, nos sugiere que debemos ser proactivos y establecer estrategias para buscar la presencia de comorbilidades vasculares en nuestros pacientes desde el diagnóstico de la enfermedad.

Sin embargo, si hemos objetivado una asociación entre el tabaquismo y la edad de inicio de la enfermedad con la discapacidad. En concreto el tabaquismo, se ha asociado en nuestros pacientes tanto con la discapacidad actual a través de la escala EDSS como con la velocidad de adquisición de esa discapacidad por la escala MSSS. Estos datos nos refuerzan en nuestras consultas con los pacientes a insistir en los beneficios del abandono del hábito tabáquico y a proponer estrategias como derivarlos a unidades de deshabituación tabáquica. En cuanto a la edad de inicio, hemos corroborado como un inicio tardío de la enfermedad se asocia con una adquisición más rápida de la

discapacidad. Los motivos de esta asociación, ya descrita en la literatura, no están completamente aclarados. Se hipotetiza que la pérdida de mecanismos compensatorios de neuroplasticidad o que la pérdida de la reserva funcional cerebral con el envejecimiento podría ser uno de los principales responsables. Estos mecanismos compensatorios si que se han asociado con hábitos de vida en la población. Por este motivo parece imperativo incidir en la importancia del ejercicio físico y alimentación saludable en nuestros pacientes desde el inicio de la enfermedad y principalmente en aquellos pacientes con inicio tardío de la misma.

## 8. CONCLUSIONES

Las comorbilidades cardiovasculares, principalmente la dislipemia, y los malos hábitos de vida son comunes en nuestra cohorte de pacientes de edad avanzada. Es preciso establecer estrategias desde el inicio de la enfermedad para detectar estas comorbilidades y promover hábitos de vida saludable, principalmente en los pacientes de inicio más tardío de la enfermedad.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Lane J, Ng HS, Poyser C, Lucas RM, Tremlett H. Multiple sclerosis incidence: A systematic review of change over time by geographical region. *Mult Scler Relat Disord*. julio de 2022;63:103932.
2. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. diciembre de 2020;26(14):1816-21.
3. Rozman C, Cardellach Lopez. farreras-Rozaman. *Medicina Interna*. 19.a ed. Vol. II. Barcelona: Elsevier; 2020. 1395 p.
4. Solaro C, Ponzio M, Moran E, Tanganelli P, Pizio R, Ribizzi G, et al. The changing face of multiple sclerosis: Prevalence and incidence in an aging population. *Mult Scler*. septiembre de 2015;21(10):1244-50.
5. Prosperini L, Lucchini M, Ruggieri S, Tortorella C, Haggiag S, Mirabella M, et al. Shift of multiple sclerosis onset towards older age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 27 de abril de 2022;jnnp-2022-329049.
6. Koch-Henriksen N, Thygesen LC, Stenager E, Laursen B, Magyari M. Incidence of MS has increased markedly over six decades in Denmark particularly with late onset and in women. *Neurology*. 29 de mayo de 2018;90(22):e1954-63.
7. Moura J, Duarte S, Oliveira V, Pereira D, Costa D, Samões R, et al. Characterization of a late-onset multiple sclerosis Portuguese cohort. *Mult Scler Relat Disord*. febrero de 2023;70:104506.
8. Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, Ramanathan M, Benedict RHB, Zivadinov R, et al. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol*. junio de 2019;15(6):329-42.
9. Zeydan B, Kantarci OH. Impact of Age on Multiple Sclerosis Disease Activity and Progression. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 26 de mayo de 2020;20(7):24.
10. Capkun G, Dahlke F, Lahoz R, Nordstrom B, Tilson HH, Cutter G, et al. Mortality and comorbidities in patients with multiple sclerosis compared with a population without multiple sclerosis: An observational study using the US Department of Defense administrative claims database. *Mult Scler Relat Disord*. noviembre de 2015;4(6):54654.
11. Kappus N, Weinstock-Guttman B, Hagemeyer J, Kennedy C, Melia R, Carl E, et al. Cardiovascular risk factors are associated with increased lesion burden and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. febrero de

2016;87(2):1817.

12. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 1 de abril de 2019;9(4):a028944.

13. Rosso M, Chitnis T. Association Between Cigarette Smoking and Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA Neurol*. 1 de febrero de 2020;77(2):245-53.

14. Mulero P, Maroto-Izquierdo S, Redondo N, Gonzalo-Benito H, Chavarría-Miranda A, Calvo H, et al. Effect of resistance exercise training on plasma neurofilaments in multiple sclerosis: a proof of concept for future designs. *Neurol Sci*. noviembre de 2023;44(11):3997-4000.

15. Kurtzke JF. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology*. agosto de 1955;5(8):580-3.

16. Roxburgh R, Seaman SR, Masterman T, Hensiek AE, Sawcer SJ, Vukusic S, et al. Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology*. 12 de abril de 2005;64(7):1144-51.

17. Conway DS, Thompson NR, Cohen JA. Influence of hypertension, diabetes, hyperlipidemia, and obstructive lung disease on multiple sclerosis disease course. *Mult Scler*. (2017) 23:277–85.

18. Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, et al.. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*. (2010) 74:1041–7.

19. Thormann A, Magyari M, Koch-Henriksen N, Laursen B, Sørensen PS. Vascular comorbidities in multiple sclerosis: a nationwide study from Denmark. *J Neurol*. (2016) 263:9

## 10. ANEXOS

**Anexo 1:** Escala EDSS (Expanded Disability Status Scale), escala que valora el grado de discapacidad con un score de 0 a 10 siendo 0 ausencia de discapacidad y 10 fallecimiento por EM.

**TABLA 1. Expanded Disability Status Scale (EDSS), modificada y resumida**

0,0	Exploración neurológica normal
1,0	Sin discapacidad, signos mínimos en un sistema funcional (SF) <sup>a</sup>
1,5	Sin discapacidad, signos mínimos en más de un SF
2,0	Discapacidad mínima en un SF
2,5	Discapacidad mínima en dos SF
3,0	Discapacidad moderada en un SF o leve en 3 o 4
3,5	Discapacidad moderada en un SF y leve en 1 o 2 SF
4,0	Discapacidad grave en un SF o moderada en varios SF
4,5	Ciertas limitaciones para realizar actividad plena o necesitar ayuda mínima. Anda unos 300 m sin ayuda
5,0	Discapacidad que afecta la actividad diaria habitual. Puede andar unos 200 m sin ayuda
5,5	Discapacidad que impide la actividad diaria habitual. Puede andar unos 100 m sin ayuda
6,0	Necesita ayuda unilateral (bastón, muleta) para andar unos 100 m
6,5	Necesita ayuda bilateral constante
7,0	Limitado esencialmente a permanecer en silla de ruedas unas 12 h; puede desplazarse sólo en la silla de ruedas
7,5	Limitado a permanecer en silla de ruedas, puede desplazarse sólo con ella aunque no todo el día
8,0	Limitado esencialmente a estar en cama o sentado o ser traslado en silla de ruedas. Utiliza las manos eficazmente
8,5	Limitado a estar en cama gran parte del día, utiliza las manos parcialmente, necesita ayuda para aseo personal
9,0	Encamado y no válido, puede comunicarse y comer
9,5	Encamado y no válido total, incapaz de comunicarse y de comer eficazmente
10	Muerte por la enfermedad

<sup>a</sup>Sistemas funcionales neurológicos evaluados para obtener puntuación en el EDSS: funciones piramidal (valora de 0 a 6), cerebelosa (0-5), tronco cerebral (0-5), sensitiva (0-6), vesical e intestinal (0-6), visual (0-6), mental (0-5) y otras (0-3).

**Anexo 2:** Escala MSSS (Multiple Sclerosis severity score). Escala que relaciona el grado de discapacidad medido con la escala EDSS y la duración de la enfermedad medida en años.

	0	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	EDSS
1	0.67	2.44	4.30	5.87	7.08	7.93	8.64	9.09	9.35	9.50	9.63	9.74	9.84	9.90	9.94	9.97	9.98	9.98	9.99	
2	0.53	2.01	3.69	5.24	6.46	7.27	7.98	8.58	8.95	9.18	9.38	9.59	9.79	9.88	9.93	9.97	9.99	9.99	9.99	
3	0.45	1.77	3.34	4.82	6.00	6.81	7.54	8.14	8.55	8.83	9.07	9.35	9.63	9.77	9.86	9.92	9.97	9.98	9.99	
4	0.35	1.45	2.87	4.27	5.41	6.24	6.98	7.65	8.12	8.42	8.70	9.08	9.47	9.68	9.80	9.88	9.95	9.98	9.99	
5	0.30	1.28	2.60	3.90	4.95	5.79	6.58	7.26	7.75	8.08	8.38	8.83	9.32	9.60	9.76	9.86	9.95	9.98	9.99	
6	0.25	1.13	2.33	3.54	4.55	5.38	6.14	6.81	7.33	7.66	7.98	8.50	9.08	9.45	9.68	9.81	9.93	9.97	9.99	
7	0.24	1.04	2.10	3.17	4.13	4.96	5.75	6.46	6.98	7.32	7.65	8.24	8.91	9.33	9.59	9.76	9.90	9.95	9.99	
8	0.21	0.94	1.92	2.93	3.81	4.57	5.36	6.10	6.61	6.95	7.32	7.97	8.71	9.21	9.55	9.74	9.89	9.96	9.99	
9	0.21	0.88	1.76	2.65	3.45	4.17	4.93	5.64	6.14	6.50	6.90	7.65	8.53	9.09	9.47	9.70	9.87	9.95	9.99	
10	0.19	0.78	1.53	2.34	3.10	3.79	4.55	5.28	5.77	6.14	6.58	7.39	8.31	8.92	9.34	9.61	9.83	9.94	9.99	
11	0.17	0.71	1.40	2.13	2.82	3.46	4.21	4.94	5.42	5.82	6.30	7.18	8.15	8.79	9.24	9.52	9.78	9.92	9.98	
12	0.16	0.64	1.28	1.98	2.64	3.25	3.94	4.63	5.13	5.54	6.03	6.92	7.93	8.63	9.13	9.43	9.71	9.88	9.97	
13	0.13	0.57	1.14	1.80	2.44	3.05	3.70	4.38	4.91	5.32	5.80	6.74	7.83	8.55	9.03	9.34	9.65	9.85	9.96	
14	0.11	0.49	1.03	1.70	2.33	2.91	3.55	4.26	4.82	5.23	5.70	6.66	7.89	8.34	8.86	9.20	9.57	9.82	9.95	
15	0.10	0.45	0.99	1.64	2.26	2.82	3.44	4.14	4.68	5.09	5.51	6.33	7.41	8.17	8.70	9.11	9.51	9.78	9.94	
16	0.09	0.38	0.85	1.42	1.99	2.56	3.17	3.86	4.41	4.81	5.18	6.00	7.14	7.97	8.54	9.04	9.49	9.75	9.94	
17	0.05	0.32	0.76	1.28	1.77	2.30	2.95	3.65	4.17	4.55	4.94	5.74	6.89	7.77	8.38	8.99	9.52	9.79	9.96	
18	0.04	0.26	0.66	1.12	1.57	2.09	2.70	3.37	3.89	4.27	4.62	5.43	6.62	7.54	8.23	8.94	9.51	9.78	9.96	
19	0.05	0.28	0.63	1.00	1.39	1.89	2.50	3.19	3.72	4.12	4.49	5.35	6.59	7.51	8.22	8.98	9.57	9.81	9.96	
20	0.05	0.26	0.59	0.94	1.29	1.71	2.29	2.99	3.51	3.93	4.30	5.15	6.43	7.45	8.23	8.98	9.58	9.80	9.95	
21	0.05	0.30	0.66	1.02	1.39	1.77	2.34	2.97	3.43	3.83	4.21	5.09	6.35	7.33	8.08	8.87	9.49	9.77	9.96	
22	0.04	0.23	0.54	0.90	1.28	1.66	2.20	2.82	3.29	3.69	4.09	5.04	6.35	7.35	8.10	8.84	9.42	9.73	9.95	
23	0.05	0.27	0.58	0.91	1.26	1.64	2.19	2.78	3.21	3.69	4.19	5.16	6.47	7.46	8.20	8.87	9.43	9.75	9.95	
24	0.05	0.24	0.52	0.86	1.25	1.63	2.15	2.71	3.09	3.52	4.01	5.03	6.36	7.38	8.15	8.81	9.39	9.74	9.96	
25	0.05	0.23	0.47	0.77	1.15	1.56	2.05	2.53	2.84	3.21	3.74	4.88	6.26	7.24	8.00	8.73	9.35	9.75	9.98	
26	0.05	0.20	0.45	0.78	1.17	1.58	2.08	2.63	2.99	3.40	3.95	5.02	6.39	7.44	8.21	8.89	9.48	9.80	9.96	
27	0.05	0.22	0.48	0.78	1.15	1.56	2.03	2.56	2.91	3.29	3.86	4.93	6.33	7.38	8.14	8.91	9.56	9.85	9.98	
28	0.04	0.17	0.40	0.74	1.16	1.52	1.88	2.39	2.76	3.04	3.46	4.54	5.99	7.07	7.90	8.75	9.45	9.80	9.98	
29	0.03	0.18	0.47	0.80	1.19	1.51	1.79	2.27	2.68	3.01	3.41	4.35	5.68	6.76	7.66	8.62	9.38	9.75	9.96	
30	0.01	0.13	0.45	0.82	1.19	1.45	1.69	2.23	2.75	3.13	3.50	4.35	5.61	6.66	7.54	8.47	9.27	9.67	9.91	

**Years**

=1st Decile
  =2nd Decile
  =3rd Decile
  =4th Decile
  =5th Decile

=6th Decile
  =7th Decile
  =8th Decile
  =9th Decile
  =10th Decile

## INTRODUCCIÓN

La EM es una enfermedad neurodegenerativa del SNC. El pico de mayor incidencia se sitúa en el adulto joven entre los 20 y 40 años. Sin embargo, en un 5-10% de los pacientes la enfermedad se inicia por encima de los 50 años. Esta población junto a los pacientes con EM de debut más joven que alcanzan edades avanzadas presentan un curso evolutivo en el que predominan las formas progresivas con una adquisición más rápida de la discapacidad. La presencia de comorbilidades como la HTA, dislipemia o diabetes mellitus se ha asociado a un peor curso evolutivo de la enfermedad. Por tanto, es prioritario identificar estas comorbilidades ya que pueden ser potencialmente tratables.

## OBJETIVOS

1. Describir las características demográficas, clínicas y la frecuencia de comorbilidades cardiovasculares en nuestra población de pacientes con esclerosis múltiple con edad superior a 50 años.
2. Determinar la frecuencia de tabaquismo y el grado de actividad física de nuestra población de pacientes con EM con edad superior a 50 años.
3. Analizar la relación entre la presencia de comorbilidades, hábitos de vida perjudiciales o inicio de la enfermedad por encima de 50 años (LOMS) con el grado de discapacidad adquirido evaluado por las escalas EDSS o MSSS.
4. Comparar las características clínicas, demográficas y presencia de comorbilidades y hábitos de vida entre la cohorte de pacientes con EM que debutan por encima de los 50 años con toda la cohorte.

## MÉTODOS

- a. Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal.
- b. Se han incluido 342 pacientes en seguimiento en la consulta de patología desmielinizante del HCUV.
- c. Los criterios de inclusión han sido:
  - Diagnosticado de EM de acuerdo con los criterios de Mc Donald de 2017.
  - Edad  $\geq$  50 años.
  - Firma del consentimiento informado.
  - Valorados en la consulta de patología desmielinizante en los últimos 3 años.
- d. Se han recogido datos clínicos-demográficos, de comorbilidades y de estilos de vida de los pacientes.

## RESULTADOS

- El 68.1% de los pacientes eran mujeres y la edad media fue de  $59 \pm 7.4$  años.
- Ver tabla 1 con las variables demográficas y clínicas.

n	342
Mujeres; n (%)	233 (68.1)
Edad; media (años) $\pm$ DE	$59 \pm 7.4$
Rango	50-89
Duración enfermedad; media (años) $\pm$ DE	$19.8 \pm 10.8$
Curso evolutivo actual; n (%)	
Remitente-recurrente	140 (41.1)
Primariamente progresiva	65 (19)
Secundariamente progresiva	136 (39.9)
EDSS; mediana (rango)	4 (0-9.5)
MSSS; media $\pm$ DE	$4.3 \pm 3.1$

Tabla 1. Características clínicas de la muestra

- 165 pacientes (48.5%) presentaban al menos una comorbilidad y 11 pacientes (3.2%) presentaban las 3 comorbilidades.
- La dislipemia fue la comorbilidad más prevalente (36%). Ver gráfico 1.

### Número de comorbilidades

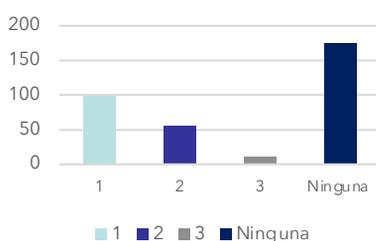


Gráfico 1: Prevalencia de comorbilidades

- El 70.5 % de los pacientes presentaba un nivel de actividad física bajo.
- El 21% de los pacientes eran fumadores.

### Nivel de actividad física

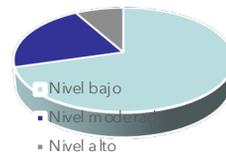


Gráfico 2: Distribución de la muestra según el nivel de actividad física

### Tabaquismo

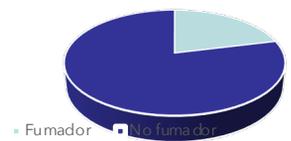


Gráfico 3: Distribución de la muestra según el consumo de tabaco

- Se encontró asociación significativa entre el tabaquismo activo y tener mayor discapacidad valorada por las escalas EDSS y MSSS.
- No se objetivó una asociación entre la presencia de comorbilidades y de discapacidad.

	EDSS	p	MSSS	p
Tabaquismo activo	Mediana (RI)		Media $\pm$ DE	
Si	4.5 (4.5)	0.030	4.55 $\pm$ 3.3	0.019
No	3.5 (3.5)		3.41 $\pm$ 2.5	
Edad debut				
< 50 años	4.0 (4.5)	0.86 (ns)	3.9 $\pm$ 3.1	< 0.001
> = 50 años	4.0 (4)		5.5 $\pm$ 3.1	

Tabla 2: Asociación de comorbilidades con variables de discapacidad (EDSS y MSSS).

- Se encontró asociación significativa entre el debut de la enfermedad por debajo de los 50 años y una mayor duración de la enfermedad.
- Se observó una mayor adquisición de discapacidad valorada por la escala MSSS entre los pacientes late onset.
- Un 43.5% de los pacientes con late onset presentaron un curso clínico primariamente progresivo frente al 13% de los que debutaron por debajo de los 50 años.

	Debut < 50 años	Debut $\geq$ 50 años	p
n	273 (79.8%)	69 (20.2%)	
Duración de la enfermedad; media (años) $\pm$ DE	$22.6 \pm 10$	$9.1 \pm 5.9$	< 0.001
MSSS; media $\pm$ DE	$3.9 \pm 3.1$	$5.53 \pm 3.1$	< 0.001
Curso evolutivo			< 0.001
Remitente-recurrente	111 (41.1)	27 (39.1)	
Primariamente progresiva	35 (13)	30 (43.5)	
Secundariamente progresiva	123 (45.6)	11 (15.9)	

Tabla 3: Comparación de las variables entre las 2 cohortes de pacientes.

## CONCLUSIÓN

Las comorbilidades cardiovasculares, principalmente la dislipemia, y los malos hábitos de vida son comunes en nuestra cohorte de pacientes de edad avanzada. Es preciso establecer estrategias desde el inicio de la enfermedad para detectar estas comorbilidades y promover hábitos de vida saludable, principalmente en los pacientes de inicio más tardío de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

