

Protocolo de investigación

Código	ID18020 Registro Desmielinizantes
Título	Implementación del Registro Nacional de Enfermedades Desmielinizantes
Título corto	Registro Desmielinizantes
Departamento	Innovación y Desarrollo
Patrocinador	Unidad de Investigación en Salud de Chihuahua, S.C.
Versión	2.0
Fecha de la versión	29 de octubre de 2020
Versiones previas	2
Enmiendas incluidas	1

Grupo UIS®. Trasviña y Retes 1317, Colonia San Felipe, Chihuahua, Chih., 31203, México

C O N F I D E N C I A L

La información contenida en este documento es estrictamente confidencial. Se le muestra a usted como potencial investigador, evaluador, participante en su desarrollo, consultor o patrocinador, pero no deberá ser fotocopiada, divulgada o transmitida a ninguna otra persona sin firma previa de un acuerdo de confidencialidad aprobado por la empresa.

Contenido

Información de contacto	3
Resumen de la enmienda	4
Resumen	5
Palabras clave	5
Lista de abreviaturas	6
Introducción	7
Antecedentes	8
Justificación	14
Problema	16
Objetivo general	16
Objetivos específicos	16
Hipótesis	16
Sujetos, material y métodos	17
Diseño	17
Tamaño de la muestra y muestreo	18
Variables	19
Análisis de datos	¡Error! Marcador no definido.
Cronograma	21
Descripción general del estudio	21
Consideraciones metodológicas	23
Consideraciones éticas	24
Anexo 1. Formato de Consentimiento Informado	26
Anexo 2. Encuesta	29
Anexo 3. Invitación	¡Error! Marcador no definido.
Bibliografía	33

Información de contacto**Por el Patrocinador**

Lic. Rosalva Avena Díaz rosalva.avena@uis.com.mx
Unidad de Investigación en Salud de Chihuahua, S.C.
Trasviña y Retes 1317, Colonia San Felipe
Chihuahua, Chih. 31203, México

Fecha

Firma**Investigadoras**

Dra. Merced Velázquez merced.velazquez@uis.com.mx
Dirección General
Unidad de Investigación en Salud de Chihuahua, S.C.
Trasviña y Retes 1317, Colonia San Felipe
Chihuahua, Chih. CP 31203, México

Fecha

Firma

Dra. Verónica Rivas Alonso verorial_83@hotmail.com
Coordinadora de Clínica de Enfermedades Desmielinizantes
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Dr. Manuel Velasco Suárez"
Insurgentes Sur 3877, Colonia La Fama
Delegación Tlalpan, Ciudad de México, CP14269, México

Fecha

Firma

Resumen de la enmienda

Justificación de la enmienda

Este proyecto fue diseñado para implementarse en forma progresiva en cuanto a las fuentes de la información. En la versión inicial, se busca obtener la información a partir de los médicos neurólogos que acudieron a alguna Reunión Nacional de MEXCTRIMS. Ellos son considerados la fuente de mayor confiabilidad.

Con esta enmienda, se incorpora la posibilidad de que los pacientes sean quienes reporten sus datos. En este caso, no se requiere firma de Formato de Consentimiento Informado (ICF), solamente que un médico neurólogo debe verificar el registro. También se incluyen los cambios que aclaran en el ICF ambas posibilidades.

No. enmienda	2.0
Motivo de la enmienda	Ampliar la base de informantes
Cambios incluidos	• Se agrega la opción para que paciente pueda realizar su propio reporte, agregando el nombre del médico que lo atiende, para verificar la información e incorporarla al registro.

Resumen

INTRODUCCIÓN Este proyecto busca definir el perfil de las Enfermedades Desmielinizantes en México, a partir de la integración de un Registro Nacional, elaborado con información obtenida de médicos neurólogos.

MATERIAL Y MÉTODOS Estudio observacional, transversal, prospectivo, tipo encuesta, abierto y de análisis descriptivo. La invitación es por vía electrónica. Los datos se capturan a través de la web. El registro se integra por personas reportadas ya sea por un médico neurólogo capacitado o por el paciente, en este caso, verificado por un neurólogo. Además, cada reporte es verificado por vía telefónica.

Palabras clave

Enfermedades Desmielinizantes, Esclerosis múltiple, Neuromielitis óptica, Epidemiología, Neuritis óptica, Mielitis transversa.

Lista de abreviaturas

Ab-AQP4	Anticuerpos contra Aquaporina 4
ADEM	Encefalomioelitis diseminada aguda
AQP4	Aquaporina 4
CIS	Síndrome clínicamente aislado
CLIPPERS	Inflamación linfocítica crónica con reforzamiento pontino perivascular, que responde a esteroides
CRION	Neuropatía óptica inflamatoria crónica recurrente
ED	Enfermedades Desmielinizantes
EM	Esclerosis Múltiple
MEXCTRIMS	Comité Mexicano para el Tratamiento y la Investigación en EM
MT	Mielitis transversa
NMO	Neuromielitis óptica
NMOSD	Alteraciones del espectro de la NMO
NO	Neuritis óptica
RION	Neuropatía óptica inflamatoria recurrente
SNC	Sistema Nervioso Central
TME	Terapia modificadora de la enfermedad
UIS	Unidad de Investigación en Salud

Introducción

Las enfermedades desmielinizantes afectan en forma primordial a la sustancia blanca del Sistema Nervioso Central. Bajo esta definición se agrupan patologías como la Esclerosis múltiple, Neuromielitis óptica, Mielitis transversa, Encefalomielitis Diseminada Aguda y Neuropatía Óptica Inflamatoria Crónica Recurrente, entre otras.

México ha sido considerado tradicionalmente como una zona de baja incidencia de EM, debido a múltiples factores, aunque no existen datos estadísticos confiables. Este proyecto busca definir el perfil de las Enfermedades Desmielinizantes en México, a partir de la integración de un Registro Nacional, elaborado con información obtenida de médicos neurólogos.

Antecedentes

Las enfermedades desmielinizantes (ED) afectan en forma primordial a la sustancia blanca del Sistema Nervioso Central (SNC) y son consideradas la principal causa de discapacidad de origen neurológico.

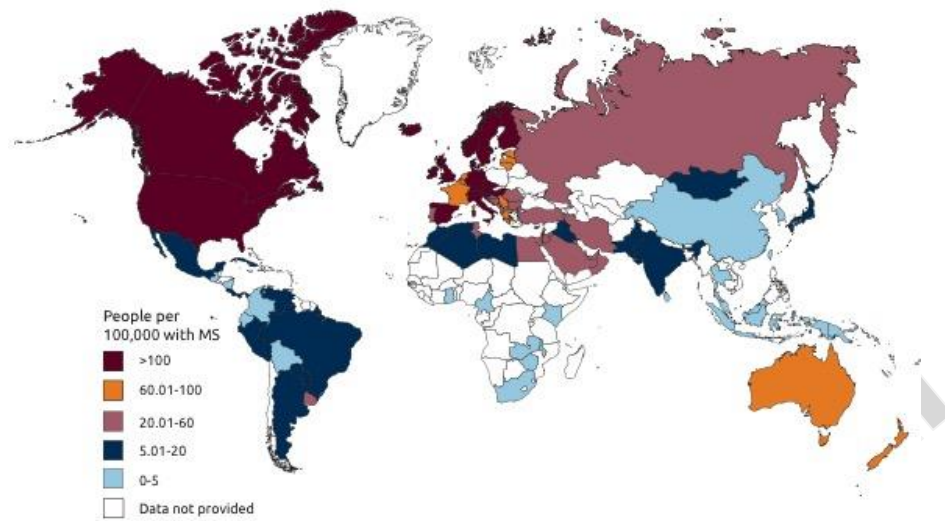
Bajo esta definición se agrupan patologías como la Esclerosis múltiple (EM), Neuromielitis óptica (NMO), Mielitis transversa (MT), Encefalomielitis Diseminada Aguda (ADEM) y Neuropatía Óptica Inflamatoria Crónica Recurrente (CRION), entre otras.

La EM fue la primera enfermedad desmielinizante en ser ampliamente estudiada. Se trata de un problema crónico, con componentes inflamatorio y degenerativo, ⁽¹⁾ cuyo alto impacto se debe a que, en forma característica, los síntomas aparecen en un rango de edad en el cual las personas se encuentran realizando planes sobre su trabajo y vida personal. Se ha documentado que 25 años después del diagnóstico, hasta el 50% de los pacientes requerirán del uso permanente de silla de ruedas. ⁽²⁾

Se estima que en el mundo, el número de pacientes con EM ha incrementado de 2.1 millones en 2008 a 2.3 millones en 2013, mientras que la prevalencia creció de 30 a 33 por cada 100,000 habitantes en el mismo periodo. ⁽³⁾ Sin embargo, es bien conocido que estas cifras varían por regiones, de acuerdo a diversos factores que influyen en la fisiopatología de la enfermedad.

En este contexto, México ha sido considerado tradicionalmente como una zona de baja incidencia de EM, debido posiblemente a factores raciales, geográficos, nutricionales y socioculturales, ^(1,3) aunque no existen datos estadísticos confiables. La Figura 1 muestra el Mapa de frecuencias de la EM.

Figura 1. Mapa de frecuencias de EM



Fuente: Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013; 8-9. ⁽³⁾

En el año 2002, un estudio realizado en el Estado de Chihuahua, documentó una prevalencia para la EM de 13 por cada 100,000 habitantes en el norte de México. ⁽⁴⁾

Posteriormente, en 2003, se publicó el primer trabajo mexicano multicéntrico, el cual encontró que la mayoría de los pacientes era de origen mestizo y ninguno indígena. También confirmaba un gradiente de frecuencias, con predominio al norte y centro del país; 69.7% era de sexo femenino; 48% se clasificaba con la forma recurrente-remitente, 17% en primaria progresiva, 13% en secundaria progresiva y 16% en recurrente-progresiva. En ese estudio, 82% de los pacientes presentaba fatiga, 60% depresión y 56% neuritis óptica, entre los síntomas más frecuentes. ⁽⁵⁾

Sin embargo, hasta hoy, ningún estudio define las características demográficas, socio-económicas y genéticas, que permitan caracterizar de manera confiable a la población mexicana con EM.

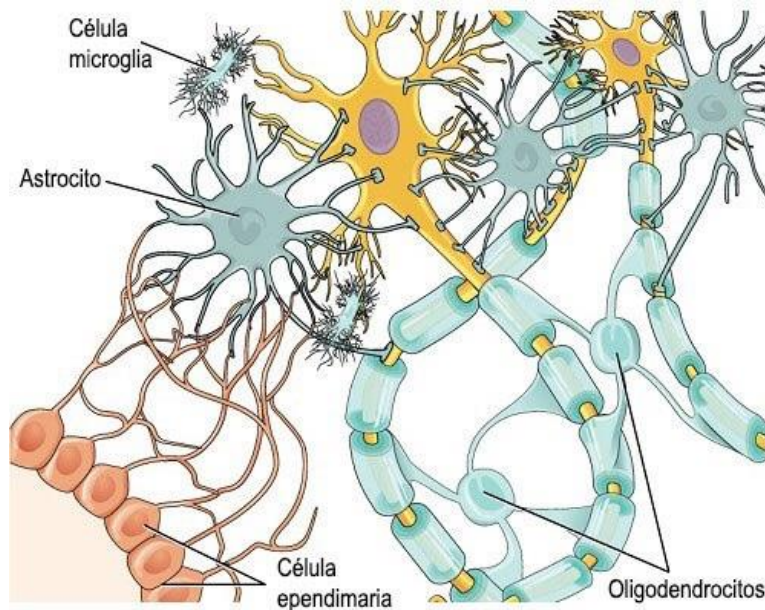
Por otra parte, los conceptos de la EM están en constante evolución. Uno de los principales cambios es la clasificación de las formas clínicas, que actualmente se limita a remitente-recurrente, primaria progresiva y secundaria progresiva. ⁽⁶⁾ Este cambio debe ser considerado al tratar de establecer cualquier comparación epidemiológica a lo largo del tiempo.

Otro cambio se relaciona con los límites de la enfermedad. El concepto de Síndrome Clínicamente Aislado (CIS) se definió para enfatizar la sospecha de EM, ⁽⁷⁾ pero el considerarle también una forma temprana de ED, tiene impacto en las cifras de diagnóstico.

Además, en el año 2005 se describieron los Anticuerpos contra la Aquaporina 4 (Ab-AQP4) presentes en sueros de personas con diagnóstico de EM que cursaban con afectación severa, la cual involucraba neuritis óptica y mielitis transversa. ⁽⁸⁾ Esa expresión clínica era conocida como Enfermedad de Devic, considerada hasta entonces una variante de EM.

La AQP4 es un canal de agua presente en los astrocitos, un tipo de células gliales, que integra la barrera hematoencefálica y se encarga de filtrar los nutrientes para las neuronas (Figura 2).

Figura 2. Células gliales



Fuente: <https://www.psicoadictiva.com/blog/las-celulas-gliales-tipos-funciones/> ⁽⁹⁾

A partir de los Ab-AQP4 se definió la NMO, una enfermedad con alta expresión en los nervios ópticos, médula espinal y cerebelo. Los Ab-AQP4 son altamente patogénicos, ⁽¹⁰⁾ y se ha demostrado que tienen alta sensibilidad y especificidad (59 a 76% y 97 a 99%, respectivamente). ⁽¹¹⁾

También con fines de diagnóstico temprano y vigilancia del riesgo, actualmente se reconocen varias entidades, a las cuales se nombra Alteraciones del Espectro de NMO (NMOSD), de acuerdo a la presentación clínica, presencia de Ab-AQP4 y cambios en los estudios de resonancia magnética. ⁽¹²⁾

Epidemiológicamente, la NMO es una entidad con marcadas diferencias respecto a la EM, pues la edad promedio de inicio es alrededor de los 40 años, entre el 70 y 90% de las pacientes son mujeres, y su frecuencia varía según la geografía, desde 0.54 por 100,000 habitantes en Cuba, hasta 10 por 100,000 en Martinica. ⁽¹³⁾ La Tabla 1 muestra otras características distintivas entre EN y NMO.

Tabla 1. Diferencias entre EM y NMO

Característica	EM	NMO
Edad de inicio	25	40
Género femenino	2:1	4:1
Células afectadas	Oligodendrocitos	Astroцитos
Función	Mielina	Nutrición
Autoinmunidad	SNC	Sistémica
Mecanismo de daño	Directo	Complemento
Enfermedades sistémicas relacionadas	No	Si

Fuente: Elaboración a partir de Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013; 8-9 ⁽³⁾ y Katz-Sand I. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. Continuum 2016; 22(3): 864-896. ⁽¹⁰⁾

En México, en el año 2008 se revisaron los expedientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, un hospital de referencia, en el cual se reunieron 390 casos de Esclerosis Múltiple y 34 de NMO; de estos últimos, todos eran mestizos y 79% residía en la Ciudad de México. La prevalencia de NMO fue de 1 en 100,000 habitantes, sugiriendo que la enfermedad muestra mayor severidad respecto a los reportes de otras poblaciones. ⁽¹⁴⁾

Otras patologías desmielinizantes son la Encefalomielitis diseminada aguda (ADEM, por sus siglas en inglés), la Inflamación linfocítica crónica con reforzamiento pontino perivascular, que responde a esteroides (CLIPPERS), la Neuropatía óptica inflamatoria crónica recurrente (CRION) y la Neuropatía óptica inflamatoria recurrente (RION). Todas ellas son menos conocidas, debido que fueron descritas más recientemente y algunas están todavía mal definidas. ⁽¹⁵⁾

Por último, los límites entre las diferentes ED también están mal delimitados, pues un cuadro clínico, como la Neuritis óptica, puede suceder en forma aislada, en forma

de CIS, o pertenecer al espectro de EM, NMO, CRION o RION, de acuerdo a su evolución a lo largo del tiempo. ⁽¹⁶⁾

En ese contexto, es necesario difundir, en forma continua los criterios diagnósticos vigentes, además de realizar mediciones sistematizadas, que permitan conocer la información de la manera más objetiva posible.

Justificación

Las Enfermedades Desmielinizantes (ED) son la principal causa de discapacidad de origen neurológico en el adulto joven. Pueden impactar a las personas en forma emocional, familiar, social, funcional o laboral.

Las políticas públicas para la atención de las personas enfermas; la disponibilidad de tratamientos en las instituciones de salud; el apoyo a la investigación y los programas educativos para médicos y enfermos, son definidos a partir de ciertos datos, como el número de personas afectadas, el impacto económico o el impacto social de cada enfermedad. Sin embargo, en México no existen registros confiables que permitan aclarar dicha información.

Por ese motivo, se considera pertinente iniciar un Registro Nacional de Enfermedades Desmielinizantes (RNED). Esto permitirá conocer los datos básicos sobre las personas mexicanas con EM, NMO y otras enfermedades que afectan en forma primordial a la sustancia blanca. También se podrá establecer una referencia que permita comparar cualquier conducta a lo largo del tiempo.

Integrar el RNED es un proyecto complejo. Las dificultades se relacionan con la variabilidad de expresiones clínicas, la dinámica de la definición de fronteras diagnósticas y la escasa disponibilidad de marcadores biológicos. También influye la especialización médica necesaria para sospechar y definir el peso de cada evidencia.

Por ello, se aborda el problema de forma segmentada. En cada etapa, se busca describir puntualmente el entorno, obtener toda la información posible y al mismo tiempo, discernir la confiabilidad de cada fuente.

En el presente proyecto, se iniciará la recolección de datos a partir de la fuente considerada más confiable, los médicos neurólogos que ejercen en México y que

asistieron a alguna de las reuniones del Comité Mexicano para el Tratamiento y la Investigación en Esclerosis Múltiple (MEXCTRIMS) realizada en los últimos cinco años.

Este proyecto contribuirá a integrar una valiosa información epidemiológica, al describir el perfil de los enfermos mexicanos. Además, reflejará el funcionamiento del sistema de atención a la salud en torno a las ED. En forma indirecta, el estudio reflejará también la conducta terapéutica.

Justificación de la enmienda

Este proyecto fue diseñado para implementarse en forma progresiva en cuanto a las fuentes de la información. En la versión inicial, se busca obtener la información a partir de los médicos neurólogos que acudieron a alguna Reunión Nacional de MEXCTRIMS. Ellos son considerados la fuente de mayor confiabilidad.

Con esta enmienda, se incorpora la posibilidad de que los pacientes sean quienes reporten sus datos. En este caso, no se requiere firma de Formato de Consentimiento Informado (ICF), solamente que un médico neurólogo debe verificar el registro. También se incluyen los cambios que aclaran en el ICF ambas posibilidades.

Problema

¿Cuál es perfil de los pacientes mexicanos con Enfermedades Desmielinizantes?

Objetivo general

- Implementar el RNED.

Objetivos específicos

- Describir el perfil de los pacientes mexicanos con ED.
- Definir el tiempo de retraso diagnóstico de ED en México.
- Describir el uso de terapias modificadoras de la enfermedad en población mexicana con ED.

Hipótesis

- El RN permite analizar el perfil de los pacientes mexicanos con ED.
- El RN permite analizar el tiempo de retraso diagnóstico de ED en México.
- El RN permite analizar el uso de terapias modificadoras de la enfermedad en población mexicana con ED.
- La tasa de participación médica es de al menos 50%.

Sujetos, material y métodos

Diseño

Se trata de un estudio observacional, transversal, prospectivo, tipo encuesta, abierto y de análisis descriptivo, que consiste en obtener autorización, integrar y analizar los datos de personas mexicanas afectadas por ED.

Lugar

El estudio fue organizado en línea por miembros MEXCTRIMS, quienes diseñaron y validaron el instrumento de recolección de datos. La Unidad de Investigación en Salud de Chihuahua, S.C. (UIS), una empresa dedicada a la investigación clínica y epidemiológica, se encarga de la redacción del protocolo, revisión ética, plataforma de tecnología, análisis de datos y publicación de resultados.

Grupo de estudio

Criterios de inclusión para médicos

- Ser neurólogo.
- Haber asistido a alguna de las reuniones anuales de MEXCTRIMS realizada en los últimos cinco años.
- Aceptar la participación, respondiendo la encuesta.

Criterios de exclusión para médicos

- No ejercer en México.
- No tener pacientes con Enfermedades Desmielinizantes.

Criterios de inclusión para los pacientes

- Tener diagnóstico de alguna ED.

- Firmar el Formato de Consentimiento Informado (ICF) para la recolección de sus datos personales (Anexo 1).
- Ser registrado por un neurólogo participante o
- Realizar su propio registro y ser verificado por un médico neurólogo.

Criterios de exclusión para pacientes

- Ninguno.

Tamaño de la muestra y muestreo

El Registro Nacional de ED es un proyecto complejo que decidimos abordar en forma segmentada. En esta fase, la invitación para participar en el estudio se realizará en forma electrónica, mediante carta dirigida al total de los neurólogos que han asistido a alguna reunión de MEXCTRIMS. Por ello, se trata de un muestreo no probabilístico por criterio de experto.

En el norte de México, la EM sucede en 13 personas por cada 100,000 habitantes.

⁽⁴⁾ Por otra parte, en un estudio previo sobre EM realizado en 2017 con una metodología similar a la presente, con invitación abierta a todos los neurólogos mexicanos, realizada a través de la Academia Mexicana de Neurología, se obtuvo una tasa de respuesta de 10%.

En este proyecto, existen barreras del gradiente de frecuencia, por el cual se espera que esta sea menor en el resto del país; el sub diagnóstico y la disponibilidad a la participación, se consideraron con un impacto del 50% cada una, de manera que en una población de 129,2 millones de habitantes, se espera capturar 2,099 casos de EM en esta primera etapa.

Variables

Dependientes

1. Perfil de los pacientes mexicanos con ED – es la información que se concluye a partir de los datos de las personas con diagnóstico de alguna ED. Los datos a recabar son:
 - Nombre completo del paciente.
 - Teléfono 1.
 - Teléfono 2.
 - Sexo.
 - Fecha de nacimiento.
 - Lugar de nacimiento. Ciudad y Estado.
 - Lugar de residencia. Ciudad y Estado.
 - Síntoma inicial.
 - Diagnóstico.
 - En caso de Esclerosis múltiple, Forma clínica
 - Institución de atención.
 - Nombre del médico tratante.
 - Ha tenido neuritis óptica.
 - Ha tenido mielitis transversa.
 - Midió Ab-AQP4.
 - Resultado.
2. Rezago diagnóstico – es el tiempo entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico. Los datos a recabar son:
 - Edad al momento del síntoma inicial.
 - Edad al momento del diagnóstico.
3. Uso de tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) – en caso de que el paciente haya utilizado algún TME, deberán recabarse los siguientes datos:

- Nombre genérico.
- Fecha de inicio.
- Fecha de fin.
- Causa de suspensión.

Covariables

4. Perfil de los médicos tratantes – es la información que se concluye a partir de los datos de los neurólogos que responden la encuesta. Los datos a recabar son:

- Nombre.
- Teléfono.
- Sexo.
- Edad.
- Cédula.
- Ciudad de atención.
- Estado de atención.
- Correo electrónico
- Institución.
- Especialidad – Neurología.
- Subespecialidad.
- Postgrado.
- Tiene pacientes con ED.

Tamaño de muestra

Un estudio epidemiológico de convocatoria abierta no requiere un cálculo de tamaño de muestra. Sin embargo, establecemos la meta de participación esperada. Se considera que en México debe haber alrededor de 20,000 enfermos. Si se considera el subdiagnóstico, la tasa de participación del médico, la tasa de participación del

enfermo y el acceso a la tecnología, consideramos factible obtener información de 2,000 enfermos.

Análisis de datos

Los datos se capturarán en programa Microsoft Excel® 2010 y se analizarán con el software SPSS. Se utilizará análisis cualitativo de las variables abiertas, y estadística descriptiva para el resto.

Cronograma

	2018	2019	
	3 meses	6 meses	3 meses
Diseño del instrumento	X		
Diseño del proyecto	X		
Revisión ética	X		
Plataforma de tecnología	X		
Aplicación de la encuesta		X	
Análisis de datos			X
Reporte de resultados			X

Descripción general del estudio

Una vez diseñado el protocolo de la investigación y los formatos relacionados, las autoras diseñaron el instrumento, a partir de la mínima información relevante requerida sobre las ED (Anexo 2). Posteriormente, todos los documentos se sometieron a la revisión de un Comité de Ética en Investigación y de un Comité de Investigación. En forma simultánea, se diseñó la plataforma web.

Una vez autorizado, se invitará por vía electrónica a los neurólogos que han asistido a alguna de las reuniones de MEXCTRIMS. La invitación definirá el tiempo que estará disponible la encuesta. La invitación al médico será reforzada mediante un correo electrónico semanal, a lo largo del periodo de recolección de datos.

Antes de registrar a un paciente, el médico deberá informarle sobre el estudio e invitarle a participar. Si el paciente acepta, deberá firmar dos copias del ICF en presencia de dos testigos. Una copia con firmas originales deberá entregarse al paciente. La segunda copia, también con firmas originales, integrará un archivo que el médico deberá conservar durante un año.

Una vez firmado el ICF, el médico transmitirá los datos a través de la plataforma www.uis.com.mx.

ENMIENDA 1

Cada caso reportado se verificará mediante una llamada telefónica al paciente. Solamente los enfermos verificados serán incluidos al estudio.

ENMIENDA 2

Se incorpora la posibilidad de que los pacientes sean quienes reporten sus datos. En este caso, no se requiere firma de Formato de Consentimiento Informado (ICF), solamente que un médico neurólogo debe verificar el registro. También se incluyen los cambios que aclaran en el ICF ambas posibilidades.

Una vez concluido el periodo de recolección de datos, se realizará el análisis estadístico y el informe final.

Consideraciones metodológicas

Este estudio representa algunas dificultades metodológicas, las cuales son abordadas en el diseño.

Se busca integrar un Registro Nacional de enfermedades de alta especialidad y baja prevalencia, en un país con bajo índice de acceso a la salud, poca disponibilidad de personal médico y recursos tecnológicos diagnósticos, además de amplia dispersión poblacional. Así mismo, aunque para su diagnóstico se requiere la revisión de un profesional con experiencia, en México la atención de estos enfermos no siempre está en manos de los neurólogos.

En ese contexto, se busca controlar el sesgo por error diagnóstico. Por eso se desarrolló un plan para obtener la información en forma progresiva y contrastar las fuentes hasta integrar un mejor panorama del problema. En esta primera etapa, el reporte estará a cargo de neurólogos que han participado en programas de actualización sobre el tema, lo cual confiere mayor confiabilidad a los datos.

Además, la información que reporten los neurólogos por vía web será verificada mediante una llamada telefónica a cada persona afectada antes de incluirla en el Registro.

El auto-registro de los pacientes se confirmará con el médico de su elección.

Consideraciones éticas

Aunque no se trata de un estudio de intervención, este proyecto tiene implicaciones éticas y legales, pues se obtendrán datos personales de los pacientes, a través de los médicos tratantes.

Este estudio se apega a Declaración de Helsinki, al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación y a la Ley Federal de Protección de Datos personales en posesión de particulares.

El protocolo de la investigación fue sometido a la revisión del Comité de Ética UIS, con Registro CONBIOÉTICA-08-CEI-002-20170526, el cual emitió una Carta de aprobación que tiene validez para todo el país. Sin embargo, cuando el protocolo se aplique en instituciones públicas de salud, deberá ser sometido al Comité de Ética de la institución. La recolección de datos deberá iniciar hasta que el médico tenga la autorización correspondiente.

Para lograr el apego regulatorio, el médico deberá informar al paciente que se trata de una investigación. También deberá obtener la firma del consentimiento informado en presencia de dos testigos. Deberá destacar que los datos del paciente no serán utilizados con otros fines diferentes a la investigación médica.

Todos los datos serán capturados en la plataforma web de UIS, empresa que cuenta con un Aviso de funcionamiento como establecimiento para realizar actividades de investigación en seres humanos. La UIS será responsable del resguardo de la información personal que se recabe. El Aviso de privacidad, que informa sobre el manejo de datos personales por parte de la empresa, puede encontrarse en la página www.uis.com.mx.

La página web de UIS cuenta con un protocolo de seguridad de transferencia de hipertextos (https), que proporciona seguridad para la captura de datos. El servidor

de almacén de información es Lunarpages, instalado en Estados Unidos de América, el cual cuenta con códigos de seguridad y contraseña encriptados. Además, se realizan respaldos periódicos de información, los cuáles se almacenan en dispositivos externos en México. Existen restricciones para el acceso, modificación y destrucción de datos.

La participación de los pacientes no será remunerada. La participación de cada neurólogo que responda será reconocida la publicación científica que se genere a partir de este proyecto. Una vez verificados los datos en forma telefónica, el neurólogo recibirá cien pesos mexicanos, equivalente aproximado a 5 USD, por concepto de captura de información. Esta cifra fue considerada una remuneración mínima y sin posibilidad de impactar en los resultados del Registro.

Declaraciones

Las autoras tienen contratos abiertos con diferentes Instituciones de Salud y empresas farmacéuticas. Este estudio no transgrede los acuerdos de confidencialidad establecidos en ellos. Las autoras no recibieron honorarios por su trabajo en este proyecto.

Este protocolo es desarrollado por Unidad de Investigación en Salud de Chihuahua, S.C. La Etapa 1 es realizada por un fondo sin restricciones otorgado a partes iguales por la oficina en México de las empresas farmacéuticas Merck, Novartis, Roche y Sanofi.

Anexo 1. Formato de Consentimiento Informado

No. PACIENTE

INICIALES

Formato de consentimiento informado**Protocolo ID18020** - Registro Nacional de Enfermedades Desmielinizantes.**Introducción**

Las Enfermedades Desmielinizantes son la principal causa de discapacidad de origen neurológico en el adulto joven. Por eso, afectan a las personas en diferentes formas, entre ellas funcional, emocional, familiar, laboral y social.

Las políticas públicas para la atención de los enfermos, la disponibilidad de tratamientos en las instituciones de salud, el apoyo a la investigación y a los programas educativos para los diferentes grupos médicos y los enfermos, se definen a partir de datos como el número de personas afectadas, el impacto económico y el impacto social de la enfermedad. Sin embargo, en México no existen registros confiables que permitan conocer esa información.

Por ese motivo, se busca integrar un Registro Nacional de Enfermedades Desmielinizantes, el cual permitirá conocer los datos básicos sobre las personas mexicanas con Esclerosis múltiple, Neuromielitis óptica y otras enfermedades relacionadas.

Descripción del estudio

Este estudio fue diseñado para obtener datos sobre personas enfermas, quienes deberán ser reportadas por un médico neurólogo. Para ello, deberá invitar al paciente, informarle que se trata de una investigación y, además, que sus datos se manejarán en forma confidencial. Su participación debe ser totalmente voluntaria. También deberá notificarle que recibirá una llamada telefónica de verificación. Existe la opción de comunicarle al paciente que él mismo se puede registrar, solamente que sus datos serán verificados con su neurólogo tratante.

Datos a recolectar

Los datos a recolectar incluyen iniciales, forma de contacto (correo, teléfono o dirección), sexo, fecha de nacimiento, lugar de nacimiento, lugar de residencia, edad al síntoma inicial, edad al diagnóstico, institución de atención, nombre del médico tratante, síntoma inicial, diagnóstico, presencia de neuritis óptica, presencia de mielitis transversa, presencia de anticuerpos contra aquaporina 4 y tratamientos modificadores de la enfermedad que ha utilizado.

Manejo de los datos

Los datos serán manejados por la Unidad de Investigación en Salud de Chihuahua, S.C., una empresa que cuenta con autorización para realizar investigación en seres humanos. El Aviso de privacidad, que informa sobre el manejo de datos personales, puede encontrarse en la página www.uis.com.mx.

Sus datos serán manejados en forma confidencial. En cualquier publicación de resultados del estudio, se conservará su anonimato.

La participación es voluntaria

Su participación es totalmente voluntaria. Además, sus datos serán manejados en forma confidencial.

Riesgos y beneficios

No existen riesgos relacionados con la participación. Los investigadores, los neurólogos y los enfermos participantes no recibirán ningún beneficio o compensación directa por su colaboración en el estudio.

Ética

Este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Unidad de Investigación en Salud de Chihuahua, S.C., el cual corroboró que se respetarán sus derechos y que se trabajará de acuerdo a la Ley General de Salud, la Declaración de Helsinki y a la Ley Federal de Protección de Datos personales en posesión de particulares.

Para cualquier duda o queja, usted puede dirigirse con los Doctores Juan Carlos Cantú Reyes o María Elena Martínez Tapa, al teléfono 614 437 2837.

Este documento deberá ser firmado por duplicado, por el médico y el paciente en presencia de dos testigos. Una copia con firmas originales deberá ser entregada al paciente. El médico deberá conservar otra copia con firmas originales durante un año.

Contactos

Si existe cualquier duda en relación a este estudio, o para cualquier aclaración, puede ponerse en contacto con la Dra. María de la Merced Velázquez Quintana, Directora del Proyecto, al teléfono (614) 437 2837.

Consentimiento

Declaro que comprendí que se trata de una investigación.

Por la presente autorizo la transmisión de mis datos.

Nombre del Neurólogo			
Fecha		Firma	

Nombre del Paciente			
Domicilio			
Fecha		Firma	

	Testigo 1	Testigo 2
Nombre		
Parentesco		
Domicilio		
Fecha		
Firma		

**Nota: Este documento debe ser llenado por duplicado,
Se debe entregar al participante una copia firmada.**

Anexo 2. Encuesta

Registro Nacional de Enfermedades Desmielinizantes

Fuente del reporte			Médico	Paciente
--------------------	--	--	--------	----------

Acerca del médico																
Nombre						Sexo	H	M								
Edad		CURP				Cédula										
Ciudad					Estado											
Correo																
Teléfono																
Institución	IMSS	UMAE CMN Guanajuato														
		UMAE CMN La Raza														
		UMAE CMN Occidente														
		UMAE CMN Puebla														
		UMAE CMN Sonora														
		UMAE CMN SXXI														
		UMAE CMN Veracruz														
		UMAE CMN Yucatán														
		UMAE Coahuila														
		Otro IMSS														
	ISSSTE	CMN 20 de Noviembre														
		HR Nuevo León														
		HR Oaxaca														
		HR Puebla														
		HR Sinaloa														
		HR Veracruz														
		HR Yucatán														
		HR Zona Norte														
		HR Zona Oriente														
		HR Zona Sur														
		Otro ISSSTE														
	SS	Hospital General														
		INNNMVS														
		INNSZ														
		Otro SS														
	Pública estatal	Nombre														

	Otra pública	Nombre	
	Privada		
Puede haber varias respuestas			
Especialidad	Neurología	Agregar	Subespecialidad
Postgrado			Agregar
¿Tiene pacientes con Enfermedades desmielinizantes?			Sí No
No = El resto de las preguntas se relacionan con los pacientes. Gracias por sus respuestas!			

Datos del paciente					
CURP		No. de pre-registro	Automático		
Nombre					
Teléfono 1					
Teléfono 2					
Sexo	H	M	Fecha Nacimiento		
Nacimiento	Ciudad		Estado		
Residencia	Ciudad		Estado		
Edad al síntoma inicial			Edad al diagnóstico		
Institución	IMSS	UMAE CMN Guanajuato			
		UMAE CMN La Raza			
		UMAE CMN Occidente			
		UMAE CMN Puebla			
		UMAE CMN Sonora			
		UMAE CMN SXXI			
		UMAE CMN Veracruz			
		UMAE CMN Yucatán			
		UMAE Coahuila			
		Otro IMSS			
	ISSSTE	CMN 20 de Noviembre			
		HR Nuevo León			
		HR Oaxaca			
		HR Puebla			
		HR Sinaloa			
		HR Veracruz			
		HR Yucatán			
		HR Zona Norte			
		HR Zona Oriente			
		HR Zona Sur			
		Otro ISSSTE			
	SS	Hospital General			

		INNNMVS	
		INNSZ	
		Otro SS	
	Pública estatal	Nombre	
	Otra pública	Nombre	
	Privada		
Nombre del médico tratante			
Síntoma inicial			
Diagnóstico		Encefalitis autoinmune Encefalomielitis Diseminada Aguda Espectro de Neuromielitis óptica Síndrome clínicamente aislado Neuropatía Óptica Inflamatoria Crónica Recurrente Esclerosis múltiple	
Otro			
OJO Solamente en Esclerosis múltiple			
En Esclerosis múltiple, defina forma clínica actual		Primaria progresiva	Remitente recurrente
			Secundaria progresiva
OJO En todos			
Escala de discapacidad			
0	Sin alteraciones		
1	Con alteraciones mínimas pero sin discapacidad		
2	Mínima discapacidad		
3	Moderada discapacidad y totalmente ambulatorio		
4	Moderada discapacidad y puede caminar más de 500 metros		
5	Moderada discapacidad, camina 200 - 500 metros sin apoyo		
6	Utiliza apoyo para caminar		
7	Permanece en silla de ruedas		
8	Permanece en cama pero conserva autocuidado		
9	Permanece en cama pero es dependiente		
10	Muerte por Enfermedad desmielinizante		
Ha tenido Neuritis óptica		Sí	No
Ha tenido mielitis transversa		Sí	No
Tiene medición de anticuerpos contra acuaporina 4	Sí	No	Resultado
			Normal
			Anormal
¿Ha utilizado tratamiento orientado a la enfermedad?			Sí
			No
Nombre genérico			
Fecha de inicio		Fecha de fin	

Causa de suspensión			
Agregar tratamiento		Agregar paciente	
Fin = Gracias por sus respuestas!			

Nombre del médico tratante					
Cuenta para depósito (CLABE o #Tarjeta, banco y Nombre					
Verificado por médico	Si	No	Fecha de verificación		
Fecha verificación telefónica			Responsable		
Resultado					
¿Se incluyó al registro?	Si	No	Causa de No inclusión		
No. Registro	Automático progresivo		Se realizó el pago al médico	Sí	No
Se informó al médico sobre el pago realizado	Sí	No			

Bibliografía

- ¹ Rivera V. Multiple Sclerosis in Latin Americans: Genetic aspects. Curr Neurol Neurosci Rep 2017; 17(8): 57.
- ² Dendrou C.A., Fugger L., Friese M.A. Immunopathology of multiple sclerosis. Nat Rev Immunol 2015; 15(9): 545-58.
- ³ Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013; 8-9.
- ⁴ Velázquez M, Márquez JC, Castano MR. Características epidemiológicas de la esclerosis múltiple en un estado fronterizo con los Estados Unidos de Norteamérica. Arch Neurociencia 2002; 7(3): 147-150.
- ⁵ Velázquez-Quintana M, Macías-Islas M.A., Rivera-Olmos V, Lozano-Zárate J, Grupo Mexicano de Estudio de la Esclerosis Múltiple. Esclerosis múltiple en México: un estudio multicéntrico. Revista de Neurología 2003; 36(11): 1019-22.
- ⁶ Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology 2014; 83(3): 278-86.
- ⁷ Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. Lancet Neurol 2005; 4: 281–288.
- ⁸ Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. J Exp Med 2005; 202(4): 473-7.
- ⁹ Psicoactiva. <https://www.psicoactiva.com/blog/las-celulas-gliales-tipos-funciones/> (14dic2018).
- ¹⁰ Katz-Sand I. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. Continuum 2016; 22(3): 864-896.
- ¹¹ Ruiz-Gaviria R, Baracaldo I, Castañeda C, Ruiz-Patiño A, Acosta-Hernández A, Rosselli D. Specificity and sensitivity of aquaporin 4 antibody detection tests in patients with neuromyelitis optica: a meta-analysis. Mult Scler Relat Disord 2015; 4(4): 345-349.

-
- ¹² Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85(2): 177-189.
- ¹³ Winshenker B, Wingerchuk D. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc* 2017; 92(4): 663-679.
- ¹⁴ Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJA, Corona T. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico. *J Neurol* 2008; 255(5): 710-5.
- ¹⁵ Mathey G, Michaud M, Pitton-Vouyovitch S, Debouverie M. Classification and diagnostic criteria for demyelinating diseases of the central nervous system: Where do we stand today? *Rev Neurol (Paris)* 2018; 174(6): 378-390.
- ¹⁶ Falcao-Goncalves AB, Bichuetti DB, de Oliveira EML. Recurrent optic neuritis as the initial symptom in demyelinating diseases. *J Clin Neurol* 2018; 14(3): 351-8.