

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN
MEDICINA**



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

**EPIDEMIOLOGÍA, TRATAMIENTO Y
COMORBILIDADES EN LAS PERSONAS
MAYORES DE 65 AÑOS CON ESCLEROSIS
MÚLTIPLE**

AUTOR: Calderón Soriano, Laura

TUTOR: Pérez Sempere, Ángel Constantino

COTUTOR: Ros Arlanzón, Pablo

DEPARTAMENTO Y ÁREA: Medicina Clínica (Neurología)

CURSO ACADÉMICO: 2022/2023

CONVOCATORIA: junio 2023

ÍNDICE

LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS	3
LISTADO DE ABREVIATURAS	4
RESUMEN / ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	8
MATERIAL Y MÉTODOS	14
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	25
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA	31
ANEXO	34

LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Límites de edad en los ensayos clínicos pivotaes de los fármacos modificadores de la enfermedad en esclerosis múltiple.....	pág. 11
Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas de la muestra. Análisis comparativo de los subgrupos.....	pág. 18
Tabla 3. Comorbilidades de los pacientes y comparación por subgrupos.....	pág. 21
Tabla 4. Coeficientes de correlación de Pearson e IC95% de las variables numéricas con la puntuación en la escala EDSS.....	pág. 23
Tabla 5. <i>Odds ratios</i> e IC95% para la asociación de las comorbilidades con el grado de discapacidad.....	pág. 24
Figura 1. Procesos del envejecimiento que afectan a la esclerosis múltiple ⁸	pág. 9
Figura 2. Edad de los pacientes con EM.....	pág. 19
Figura 3. Proporción de mujeres y hombres con EM.....	pág. 19
Figura 4 . Distribución de la puntuación EDSS	pág. 22
Figura 5. Influencia del tipo de EM y edad en la puntuación media de la EDSS...pág.	24

LISTADO DE ABREVIATURAS

CEIm: Comité de Ética de Investigación con medicamentos.

COIR: Código de Investigación Responsable.

DE: desviación estándar.

DLP: dislipemia.

DM: diabetes mellitus.

EC: ensayos clínicos.

EDSS: *Expanded Disability Status Score*.

EM: esclerosis múltiple.

EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva.

EMRR: esclerosis múltiple remitente recurrente.

EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FAMES: fármacos modificadores de la enfermedad.

FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

HCEs: historias clínicas electrónicas.

HGUDB: Hospital General Universitario Dr. Balmis.

HTA: hipertensión arterial.

IC: intervalo de confianza.

IMC: índice de masa corporal.

LOMS: *late onset multiple sclerosis*.

OR: *odds ratio*.

RIC: rango intercuartílico.

VEB: virus de Epstein-Barr.

VLOMS: *very late onset multiple sclerosis*.

RESUMEN

Introducción. La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, inflamatoria y degenerativa. El incremento de la esperanza de vida de la población tiene como consecuencia un aumento de la prevalencia y de la media de edad de pacientes afectados de EM, apareciendo así distintas comorbilidades que influyen en la historia natural de esta. Además, la mayoría de los fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES) no han sido estudiados en pacientes de mayor edad, por tanto se desconoce su efectividad y seguridad en este subgrupo de la población.

Objetivo. Describir las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con esclerosis múltiple en seguimiento en la consulta de Enfermedades Desmielinizantes del Hospital General Universitario Dr. Balmis, analizar sus tratamientos y comorbilidades y evaluar si existen diferencias en dichas características entre los pacientes mayores de 65 años y los menores de 55 años.

Métodos. Se realizó un estudio transversal retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple en seguimiento en la consulta especializada de Enfermedades Desmielinizantes, del servicio de Neurología del Hospital General Universitario Doctor Balmis de Alicante (HGUDB).

Resultados. Los pacientes mayores de 64 años tienden a no recibir tratamientos o, en el caso de recibirlos, de menor efectividad. Las comorbilidades con más prevalencia en este subgrupo poblacional son las cardiovasculares que, además, parecen ser más prevalentes que en la población general. Asimismo, la edad también se asocia a una mayor discapacidad en esclerosis múltiple, pudiendo ser el índice de Charlson un buen predictor de esta.

PALABRAS CLAVE

Esclerosis múltiple, envejecimiento, comorbilidades, FAMEs, discapacidad, índice de Charlson.

ABSTRACT

Introduction. Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating, inflammatory and degenerative disease of the central nervous system. The increase in the life expectancy of the population has as a consequence an increase in the prevalence and the average age of patients affected by MS, thus appearing different comorbidities that influence its natural history. In addition, most of the drugs modified for the disease have not been studied in older patients, therefore their effectiveness and safety in this subgroup of the population is unknown.

Objective. To describe the clinical and sociodemographic characteristics of patients with multiple sclerosis under follow-up at the Demyelinating Diseases clinic of the Hospital General Universitario Dr. Balmis, analyze their treatments and comorbidities and assess whether there are differences in those characteristics between patients older than 65 years and those younger than 55 years.

Methods. A retrospective transversal study of patients diagnosed with multiple sclerosis under follow-up in the Demyelinating Diseases specialized consultation of the Neurology Service of the Neurology Service of the Hospital General Universitario Doctor Balmis de Alicante (HGUDB) was carried out.

Results. Patients older than 64 years old tend not to receive treatment or, in the case of receiving it, it is less effective. The most prevalent comorbidities in this population

subgroup are cardiovascular ones, which also seem to be more prevalent than in the general population. Likewise, age is also associated with greater disability in multiple sclerosis, and the Charlson index may be a good predictor of this.

KEY WORDS

Multiple sclerosis, ageing, elderly population, comorbidities, disease-modifying therapies, disability, Charlson index.



INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad inflamatoria desmielinizante inmunomediada más común del sistema nervioso central. Las revisiones sobre la enfermedad suelen señalar que la EM afecta típicamente a adultos jóvenes con una edad de inicio entre 20 y 40 años, y que es más frecuente en mujeres.¹ Sin embargo, diferentes estudios epidemiológicos indican que, a nivel mundial, la edad media de las personas con esclerosis múltiple está aumentando.^{2,3} En nuestro país, un estudio epidemiológico realizado en Santiago de Compostela obtuvo una prevalencia de EM del 3% en las personas mayores de 60 años en el año 2003.⁴ Años después, al realizar de nuevo el estudio epidemiológico en esa misma ciudad, la prevalencia de EM en las personas mayores de 60 años había aumentado del 3% al 15%.⁵

Hay diferentes motivos que pueden explicar este aumento de la edad media de los pacientes con EM, entre los que se encuentran los avances en el tratamiento de las comorbilidades vasculares, así como la mayor disponibilidad de tratamientos eficaces contra la EM, que han contribuido a una mayor probabilidad de estabilizar la enfermedad, y al aumento de la longevidad de los pacientes con EM. Por otro lado, el diagnóstico de la EM después de los 50 años, que antes era infrecuente, está aumentando. Los pacientes con EM de inicio tardío, después de los 50 años “*late onset multiple sclerosis (LOMS)*” e incluso después de los 60 años “*very late onset multiple sclerosis (VLOMS)*” representan actualmente el 3,4 - 4,8 % y 0,5 % respectivamente de todos los casos de EM.²

Aspectos especiales de la EM en personas mayores

1. La EM se modifica con la edad

Según los fenotipos de EM, la esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) se relaciona más con pacientes jóvenes, mientras que en aquellos pacientes de mayor edad (55-64 años) suele ser más prevalente la esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP), y la esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP). Esta última es más frecuente en pacientes de edad avanzada, ya que se necesita tiempo para observar la progresión a una fase secundaria. Por otro lado, la incidencia de EMPP también aumenta en edades más avanzadas, sobre todo en varones, en quienes el debut como EMPP es más frecuente.⁴

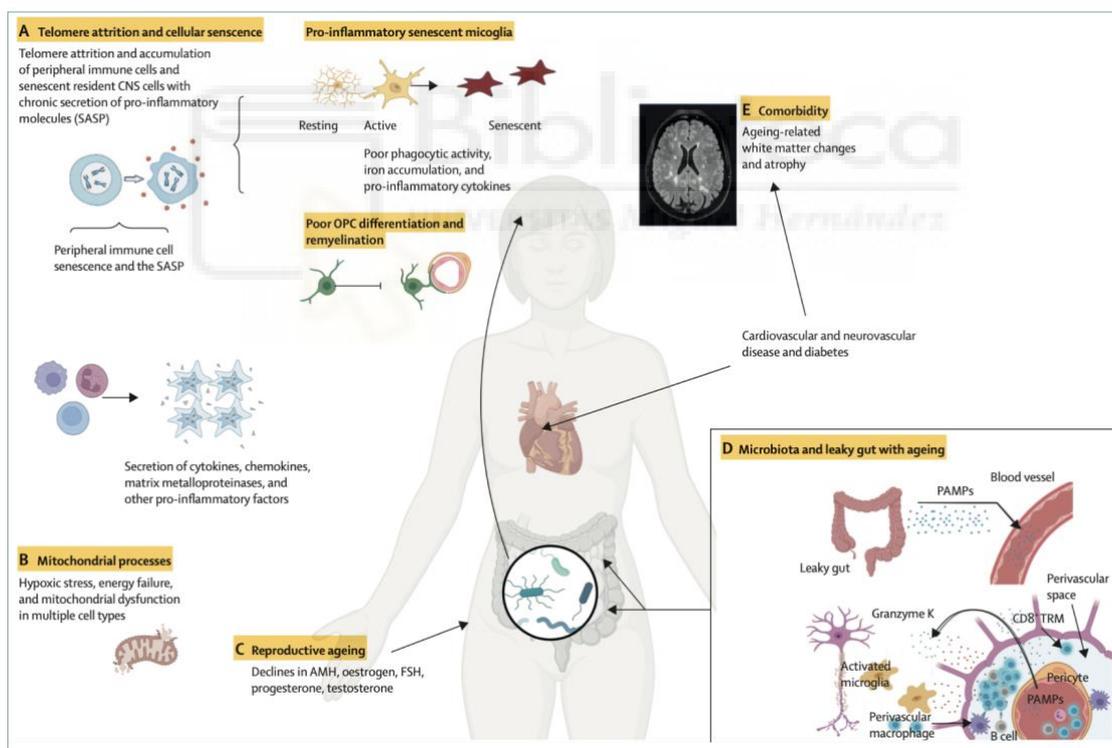


Figura 1. Procesos del envejecimiento que afectan a la esclerosis múltiple.⁶

2. Inmunosenescencia

El envejecimiento se acompaña generalmente de la inmunosenescencia, es decir, una debilidad del sistema inmune que conlleva una reducción en la capacidad de generar una

respuesta inmune. La desregulación del sistema inmunológico es el centro del desarrollo y progresión de la EM. Esta desregulación se basa en la respuesta inmunológica realizada por los linfocitos T al reconocer la mielina, que conduce a la desmielinización. No obstante, el sistema inmune innato también podría estar involucrado en la patogenia de esta enfermedad, particularmente en la progresión.¹

La infiltración de los linfocitos T autorreactivos a través de la barrera hematoencefálica contribuye a la neurodegeneración. No obstante, esta neurodegeneración se ve favorecida también por el estrés oxidativo por depósitos de hierro, la disminución de la fagocitosis, un descenso de la capacidad de reparación neuronal o la inflamación crónica de bajo grado probablemente debida a la exposición a agentes infecciosos como el VEB. Igualmente, la involución tímica y el descenso de factores neurotróficos también están involucrados en la menor capacidad de remielinización y en la reducción de la plasticidad neuronal.¹

3. Eficacia de los tratamientos conforme aumenta la edad

Los ensayos clínicos tienden a incluir gente joven, y han puesto límites de edad que podemos ver en la tabla 1. La mayoría de ensayos pivotaes han puesto un límite de edad de 50-55 años.

Tabla 1. Límites de edad en los ensayos clínicos pivotaes de los fármacos modificadores de la enfermedad en esclerosis múltiple.

Fármaco	Límite de edad (años)
Glatiramero	45
Interferón beta-1b	50
Interferón beta-1a SC	50
Natalizumab	50
Alemtuzumab	50
Interferón beta-1a IM	55
Mitoxantrona	55
Fingolimod	55
Teriflunomida	55
DMF	55
Ocrelizumab (EMR)	55
Ocrelizumab (EMPP)	55
Siponimod	60
Ocrelizumab (EMPP-Oratorio Hand)	65

Los fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs) son la terapia más eficaz reduciendo recidivas clínicas y la aparición de nuevas lesiones en resonancia magnética (RM), siendo ambos dependientes de la edad. Estos fármacos frecuentemente son más empleados en los pacientes jóvenes cuando hay una mayor actividad de la enfermedad. Como la probabilidad de enfermedad activa disminuye con la edad y la susceptibilidad a efectos adversos aumenta, sería conveniente evaluar el balance riesgo-beneficio de continuar esta terapia.²

La existencia de LOMS y VLOMS supone un reto único para el manejo de esta patología, pues la mayoría de ensayos clínicos de los FAMEs excluyen a los pacientes que sobrepasan los 55 años.² Esta exclusión supone un conocimiento insuficiente sobre la seguridad y eficacia de los FAMEs en pacientes de edad avanzada.¹ Por otro lado, existe cierta controversia sobre si la interrupción del tratamiento es segura en aquellos pacientes después de una edad o duración de la enfermedad determinada. Debido a la disminución de la respuesta inmune, la frecuencia de recaídas disminuye notablemente con la edad, siendo muy infrecuentes en pacientes mayores de 65 años. Por ello, algunos expertos consideran el abandono de la terapia en este grupo de pacientes, sobre todo en fármacos con un perfil de seguridad no favorable.¹

4. Mayor prevalencia de comorbilidades

A todo ello se le suma la presencia de comorbilidades que pueden complicar el tratamiento médico y, además, asociarse a un retraso diagnóstico. Las comorbilidades más importantes y frecuentes son la enfermedad cardiovascular, la diabetes mellitus, neoplasias, trastornos psiquiátricos (ansiedad y depresión) y otras enfermedades neurológicas. Identificar estas comorbilidades y asociarlas a la EM o al envejecimiento normal puede suponer un reto. Además, todos los pacientes con EM tienen un riesgo aumentado de desarrollar limitaciones de la movilidad, pero el riesgo es particularmente alto para aquellos con edad avanzada.¹

Por tanto, ante el aumento de esperanza de vida de la EM, es importante el estudio de las complejas interacciones del proceso de la enfermedad con el envejecimiento, comorbilidades y terapia, pues difiere de los pacientes más jóvenes, ya que los pacientes mayores de 65 años tienen más neurodegeneración y una reparación neuronal menos efectiva.^{1,4}

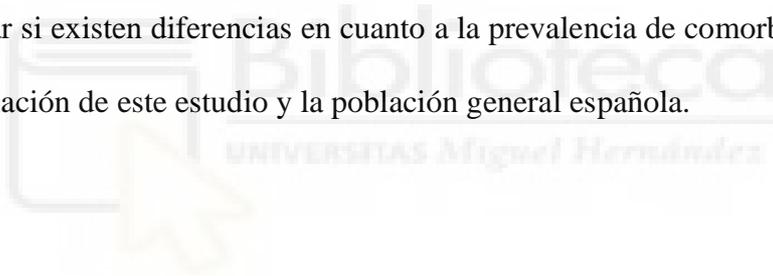
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Hipótesis:

- Existe una mayor frecuencia de comorbilidades en los pacientes con esclerosis múltiple de 65 años o más.

Objetivos:

- Evaluar si existen diferencias entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes ≤ 55 años en cuanto a:
 - Los tipos clínicos de la esclerosis múltiple.
 - El grado de discapacidad evaluado mediante la escala EDSS.
 - Los tratamientos utilizados.
 - La prevalencia de comorbilidades.
- Evaluar si existen diferencias en cuanto a la prevalencia de comorbilidades entre la población de este estudio y la población general española.



MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple en seguimiento en la consulta especializada de Enfermedades Desmielinizantes, del servicio de Neurología del HGUDB.

Declaración ética

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm) del HGUDB así como por el Código de Investigación Responsable (COIR) de la UMH. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki (2013), las normas de Buena Práctica Clínica y la legislación vigente en esta materia. El tratamiento, la comunicación y la cesión de datos de carácter personal de los participantes en el estudio se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales y la Ley 41/2002, de autonomía del paciente.

Recogida de datos

La recogida de datos se llevó a cabo mediante la consulta de las historias clínicas electrónicas (HCEs) de los pacientes seleccionados mediante los programas de Abucasis y Orion Clinic. Las variables recogidas se almacenaron en hojas de datos de Excel (Microsoft® Excel) anonimizadas, que se proporcionaron a la autora de este TFG.

Población a estudio

Se estudiaron 495 pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple en seguimiento por el servicio de Neurología del HGUDB incluidas aquellas diagnosticadas hasta el 20 de febrero de 2023. De estos 495 pacientes, se seleccionaron los ≤ 55 años (346 pacientes) y los ≥ 65 años (60 pacientes) para el análisis comparativo.

Evaluación clínica

Se analizaron las siguientes variables:

- Edad.
- Sexo.
- Tipo de EM: EMRR, EMPP, y EMSP.
- Edad al diagnóstico.
- Grado de discapacidad actual, evaluado según la escala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS).⁷ Esta escala puntúa el grado de discapacidad desde 0 (exploración neurológica normal) hasta 10 (muerte por EM).
- Tratamiento actual.
- Tiempo de evolución en meses.
- Puntuación en el Índice de Comorbilidad de Charlson.⁸
- Comorbilidades.
- El tratamiento se categorizó como moderada eficacia (dimetil fumarato, glatiramero, interferón o teriflunomida) o alta eficacia (alemtuzumab, cladribina, fingolimod, metrotexato, natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab, ponesimod, rituximab, siponimod, ustekinumab).⁹

En caso de existir comorbilidad, se añadió un subapartado con el tipo de comorbilidad basada en el diagnóstico establecido por el médico de familia en la historia electrónica: dislipemia (DLP), diabetes (DM), hipertensión (HTA), obesidad, tabaquismo, cardiopulmonar (cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], asma), depresión (aquellos pacientes con diagnóstico activo de depresión y en tratamiento farmacológico), migraña, epilepsia, psoriasis, neoplasia y otras (especificando la comorbilidad).

Búsqueda bibliográfica

La revisión bibliográfica para este TFG utilizó dos métodos:

- UpToDate:

Se seleccionaron los siguientes temas

- 1. Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults.**
- 2. Disease-modifying therapies for multiple sclerosis: Pharmacology, administration, and adverse effects.**

- PubMed:

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed en el apartado de búsqueda avanzada con la siguiente estrategia de búsqueda:

```
("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND "aged"[MeSH Terms] AND (("comorbid"[All Fields] OR "comorbidity"[MeSH Terms] OR "comorbidity"[All Fields] OR "comorbidities"[All Fields] OR "comorbids"[All Fields]) AND "aged"[MeSH Terms])) AND (aged[Filter]).
```

Filters: Aged: 65+ years.

Se encontraron un total 349 artículos, de los cuales se seleccionaron los más relevantes para el TFG.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado empleando el software R versión 4.2.1. a través de la interfaz de usuario RStudio versión 2022.07.01.

Las variables cualitativas se describieron mediante su distribución de frecuencias y se expresaron en porcentajes. Se comprobó la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov corregido por Lilliefors. Las variables cuantitativas que siguieron una distribución normal se describieron en base a la media y la desviación estándar (DE), aquellas que no siguieron una distribución normal se describieron como mediana y rango intercuartílico (RIC).

En la comparación de variables categóricas se empleó el test de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher en caso de que más de un 25% de los valores esperados fueran menores de 5. Para comparar variables cuantitativas de distribución normal se utilizó la prueba t de Student para datos independientes y la prueba U de Mann-Whitney en las variables continuas de distribución no normal. Todas las pruebas estadísticas de contraste de hipótesis fueron bilaterales con el nivel de significación fijado en 0,05.

Para el análisis exploratorio del impacto de las variables en la discapacidad de los pacientes (medida con la escala EDSS), se estudió el coeficiente de correlación de Pearson entre la puntuación bruta en la escala EDSS y las variables numéricas. Se clasificó el grado de discapacidad en 2 grupos: leve ($EDSS < 3$) y moderada o severa ($EDSS \geq 3$), y se empleó regresión logística en cada comorbilidad para el cálculo del *odds ratio* (OR).

RESULTADOS

Características sociodemográficas y clínicas de la muestra

En la tabla 2, se muestran las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes estudiados. En la primera columna constan las características de todos los pacientes, mientras que en la segunda y tercera, los subgrupos analizados: menores de 56 años (≤ 55 años) y mayores de 64 años (≥ 65 años), respectivamente. En la cuarta columna se muestra la significación estadística de los test de contraste de hipótesis empleados en la comparación de los dos subgrupos mencionados.

Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas de la muestra. Análisis comparativo de los subgrupos.

Variable	Total	≤ 55 años	≥ 65 años	p
Nº	495	346 (69,90%)	60 (12,12%)	
Mujeres	345 (69,7%)	237 (68,5%)	47 (78,3%)	0,300
Edad (años)	49,1 (12,6)	42,6 (8,3)	71,2 (5,6)	
Edad al diagnóstico (años)	36,0 (11,0)	31,6 (8,3)	50,4 (11,0)	<0,001
Tiempo de evolución (meses)*	148,0 [78,5 215,5]	128,5 [64,0 197,0]	238,0 [136,8 346,8]	<0,001
EDSS*	2,5 [1,4]	2 [1,3]	6 [2,5 6,5]	<0,001
Tipo EM				<0,001
EMRR	342 (69,1%)	281 (81,2%)	18 (30,0%)	<0,001
EMPP	51 (10,3%)	23 (6,6%)	9 (15,0%)	0,0503
EMSP	102 (20,6%)	42 (12,1%)	33 (55,0%)	<0,001
Tratamiento				<0,001
Ninguno	52 (10,5%)	12 (3,5%)	27 (45%)	<0,001
Moderada eficacia	150 (30,3%)	102 (29,5%)	19 (31,7%)	0,8501
Alta eficacia	293 (59,2%)	232 (67,05%)	14 (23,33%)	<0,001
Índice de Charlson*	1 [0 1]	0 [0 1]	3 [2 4]	<0,001
Comorbilidad	331 (66,9%)	213 (61,6%)	46 (76,7%)	0,001

Salvo que se especifique lo contrario, los resultados se expresan como N (%) o como Media (Desviación estándar).

*Estos resultados se expresan como Media [Rango Intercuartílico].

Se recogieron los datos de 495 pacientes. El 12,12% de estos pacientes están incluidos en el subgrupo de pacientes ≥ 65 años, frente al 69,9% de pacientes ≤ 55 años. La media de edad en el momento de la recogida de datos fue de 49,1 años (desviación estándar [DE]: 12,6). La media de edad en el subgrupo de pacientes ≤ 55 años fue de 42,6 (DE: 8,3), frente a la media de edad en el subgrupo de ≥ 65 años que fue de 71,2 (DE: 5,6).

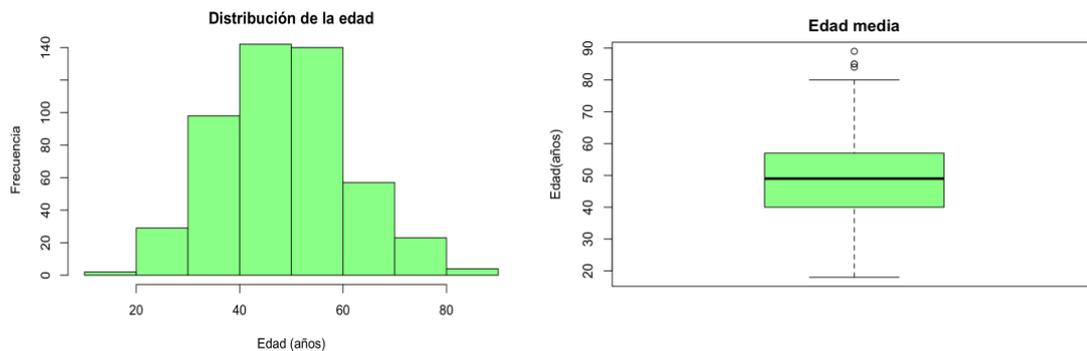


Figura 2. Edad de los pacientes con EM. **A)** A la izquierda se muestra la distribución de la edad de pacientes con EM en forma de histograma **B)** Edad media de los pacientes con EM en forma de diagrama de caja y bigotes (*boxplot*).

Con respecto al sexo de los pacientes, el 69,7% de todos los pacientes estudiados eran mujeres. En el análisis por subgrupos, el 78,3% de los pacientes ≥ 65 años fueron mujeres mientras que las mujeres en el grupo de pacientes ≤ 55 años representan el 68,5%, si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa.



Figura 3. Proporción de mujeres y hombres con EM. **A)** (izquierda). Proporción de la prevalencia de EM en hombres-mujeres en el total de la muestra. **B)** (centro). Proporción de la prevalencia de EM en hombres-mujeres ≥ 65 años. **C)** (derecha). Proporción de la prevalencia de EM en hombres-mujeres ≤ 55 años.

El 69,1% de los pacientes del estudio presentaron un fenotipo de EMRR, mientras que el 10,3% y el 20,6% tuvieron cursos de EMPP y EMSP, respectivamente. En el subgrupo de pacientes ≥ 65 años, el tipo de EM más prevalente fue la EMSP (55%) frente al 12,1% de pacientes ≤ 55 años con diagnóstico de EMSP ($p < 0,001$), seguida de la EMRR (30%) y EMPP (15%).

La mediana de puntuación en el Índice de Comorbilidad de Charlson en la población estudiada fue de 1 (RIC: 0 | 1), encontrando diferencias estadísticamente significativas entre la puntuación en ≤ 55 años (0,0) y ≥ 65 años (3,0).

Análisis comparativo del perfil de tratamiento

Se observó un mayor porcentaje de pacientes sin tratamiento en el grupo de ≥ 65 años (45%) frente al grupo de ≤ 55 años (3,5%). Así mismo, el porcentaje de pacientes ≥ 65 años con tratamiento de alta eficacia fue menor al de pacientes ≤ 55 años (23,33% vs. 67,05%). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de pacientes con tratamiento de moderada eficacia.

Análisis comparativo del perfil de comorbilidades

Con respecto a las comorbilidades, el 66,9% de los pacientes estudiados presentaron al menos 1 comorbilidad. El porcentaje de presencia de comorbilidad fue mayor en el grupo de personas ≥ 65 años en comparación con el grupo de ≤ 55 años (76,7 % vs 61,6%).

Así mismo, las comorbilidades más frecuentes en el grupo de ≥ 65 años fueron la HTA (48,3%), la DLP (30%) y la DM (16,7%), todas ellas en mayor proporción que en el grupo de ≤ 55 años ($p < 0,001$). Por el contrario, en el grupo de pacientes ≤ 55 años las comorbilidades más frecuentes fueron el tabaquismo (24%), la migraña (14,7%) y la depresión (11,8%). La proporción de pacientes con tabaquismo o migraña fue mayor en el grupo de ≤ 55 años ($p < 0,005$ en ambas).

Tabla 3. Comorbilidades de los pacientes y comparación por subgrupos.

	Todos	≤ 55 años	≥ 65 años	p
Comorbilidad	331 (66,9)	213 (61,6)	46 (76,7)	0,001
DLP	65 (19,6)	26 (7,5)	18 (30,0)	<0,001
DIABETES	28 (8,5)	8 (2,3)	10 (16,7)	<0,001
HTA	77 (23,3)	22 (6,4)	29 (48,3)	<0,001
OBESIDAD	35 (10,6)	24 (6,9)	4 (6,7)	1,000
CARDIOPULMONAR	41 (12,4)	22 (6,4)	8 (13,3)	0,101
TABAQUISMO ACTIVO	107 (32,3)	83 (24,0)	3 (5,0)	0,002
MIGRAÑA	58 (17,5)	51 (14,7)	0 (0,0)	0,003
DEPRESIÓN	61 (18,4)	41 (11,8)	8 (13,3)	0,912
EPILEPSIA	14 (4,2)	9 (2,6)	2 (3,3)	1,000
OTROS	70 (21,1)	44 (12,7)	11 (18,3)	0,332
PSORIASIS	9 (2,7)	6 (1,7)	0 (0,0)	0,654
NEOPLASIA	18 (5,4)	8 (2,3)	4 (6,7)	0,154

Análisis de discapacidad

En lo que se refiere a la puntuación de la EDSS, la mediana fue de 2,5 puntos (RIC: 1 | 4). En el análisis por subgrupos, la mediana en los pacientes con EM ≤ 55 años fue de 2 (RIC: 1 | 3) mientras que la mediana en los pacientes ≥ 65 años fue de 6 (RIC: 2,5 | 6,5), siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Se observó una puntuación EDSS mayor en el grupo de ≥ 65 años (6 vs. 2; $p < 0,001$).

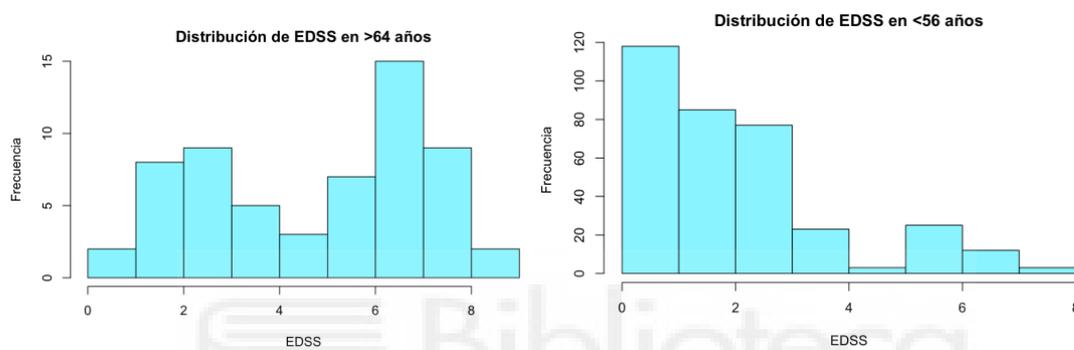


Figura 4. Distribución de puntuación EDSS **A)** (izquierda) en pacientes ≥ 65 años. **B)** (derecha) en pacientes ≤ 55 años.

En un análisis de correlación de las variables cuantitativas se observó correlación de la puntuación en la escala EDSS con la edad, la edad al diagnóstico, el tiempo de evolución, el índice de Charlson y el número de comorbilidades (tabla 4). En el análisis por subgrupos para disminuir la influencia de la edad en las correlaciones, se continuó observando una correlación positiva de 0,3 (IC95%: 0,05 - 0,51) en el índice de Charlson en los pacientes ≥ 65 años.

Tabla 4. Coeficientes de correlación de Pearson e IC95% de las variables numéricas con la puntuación en la escala EDSS.

	Todos		≤ 55 años		≥ 65 años	
	Pearson	IC	Pearson	IC	Pearson	IC
Edad	0,49	(0,42-0,56)	0,29	(0,1-0,39)	0,21	(-0,04-0,44)
Edad al diagnóstico	0,32	(0,24-0,40)	0,16	(0,05-0,26)	-0,04	(-0,29-0,21)
Tiempo de evolución	0,31	(0,22-0,38)	0,16	(0,06-0,26)	0,14	(-0,11-0,38)
Índice de Charlson	0,42	(0,35-0,49)	0,19	(0,08-0,29)	0,30	(0,05 -0,51)
Nº de comorbilidades	0,099	(0,012-0,19)	0,13	(0,02-0,23)	-0,19	(-0,43-0,06)

Se subdividieron a los pacientes en dos grupos en función de su puntuación en la escala EDSS: se consideró discapacidad leve a aquellos pacientes con un EDSS < 3 y discapacidad moderada-severa a aquellos con un EDSS ≥ 3. Mediante regresión logística, se estimaron las OR de padecer discapacidad moderada o severa frente a discapacidad leve, en base a la presencia o no de las diferentes comorbilidades (tabla 5). Salvo el sexo, la presencia de migraña o psoriasis, todas las comorbilidades presentaron una OR > 1. Sin embargo, solo la presencia global de comorbilidad, de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) -tanto agregados como subdivididos- y de depresión mostraron una asociación estadísticamente significativa en base a los IC95%. Esta significación estadística desapareció en el análisis por subgrupos de edad.

Tabla 5. Odds ratios e IC95% para la asociación de las comorbilidades con el grado de discapacidad.

	TODOS		≤ 55 años		≥ 65 años	
	OR	IC	OR	IC	OR	IC
SEXO	0,82	(0,56 -1,21)	0,93	(0,56-1,53)	0,78	(0,19-3,31)
COMORBILIDAD	1,92	(1,29-2,86)	1,51	(0,92-2,48)	1,77	(0,49-6,40)
FRCV	2,57	(1,71-3,86)	1,57	(0,83-2,97)	0,95	(0,29-3,10)
DLP	2,21	(1,30-3,74)	1,96	(0,87-4,44)	0,63	(0,19-2,10)
DIABETES	2,44	(1,12-5,33)	0,35	(0,04-2,92)	1,56	(0,29-8,25)
HTA	2,60	(1,58-4,27)	1,83	(0,76-4,43)	1,29	(0,41-4,06)
OBESIDAD	1,29	(0,64-2,57)	1,05	(0,42-2,60)	1,10	(0,11-11,38)
CARDIOPULMONAR	1,19	(0,63-2,27)	0,73	(0,26-2,04)	1,11	(0,20-6,13)
TABAQUISMO	0,93	(0,56-1,54)	1,21	(0,71-2,07)	<0,1	(0,00-Inf)
MIGRAÑA	0,64	(0,36-1,16)	0,85	(0,43-1,67)	NA	NA
DEPRESION	1,78	(1,04-3,05)	1,74	(0,88-3,42)	<0,1	(0,00-Inf)
EPILEPSIA	2,04	(0,70-5,98)	2,07	(0,54-7,87)	<0,1	(0,00-Inf)
OTROS	1,23	(0,74-2,05)	1,36	(0,70-2,67)	0,96	(0,22-4,19)
PSORIASIS	0,75	(0,18-3,02)	0,50	(0,06-4,34)	NA	NA
NEOPLASIA	1,52	(0,59-3,91)	2,60	(0,64-10,6)	0,33	(0,04-2,59)

*Se ha categorizado como discapacidad leve EDSS<3 y como discapacidad moderada-severa ≥3.

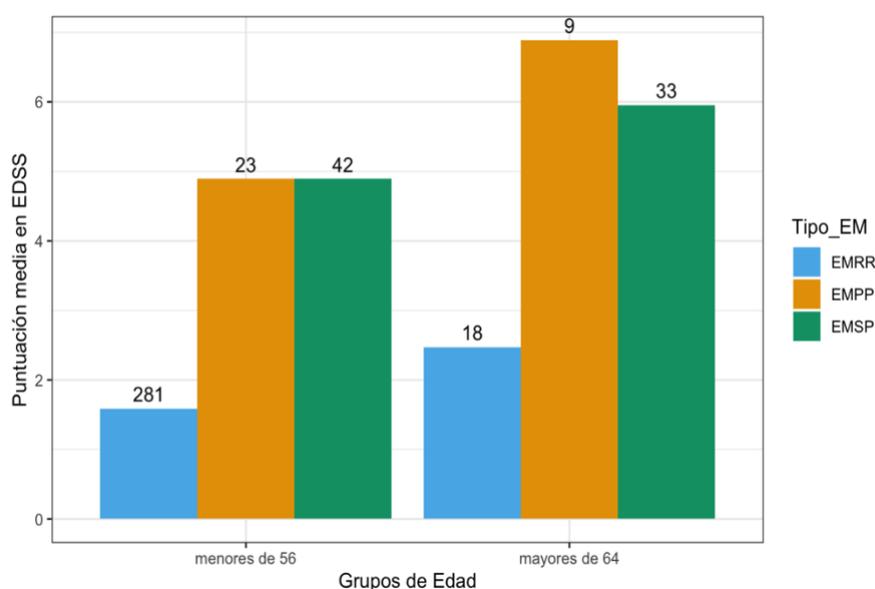


Figura 5. Influencia del tipo de EM y edad en la puntuación media de la EDSS.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados son consistentes con los hallazgos previamente publicados en la literatura médica en relación con la esclerosis múltiple. Sin embargo, también hemos identificado algunas observaciones interesantes que pueden plantear nuevas áreas de investigación en el futuro.

Las personas con esclerosis múltiple con una edad igual o mayor a 65 años tienden a recibir tratamientos modificadores de la enfermedad de menor eficacia o ningún tratamiento.

En nuestro estudio, se encontró un mayor porcentaje de pacientes sin tratamiento en el grupo de ≥ 65 años (45%) en comparación con el grupo de ≤ 55 años (3,5%) ($p < 0,001$). Este hallazgo está en línea con la literatura previa sobre el tema. Se han planteado, como posibles causas, la ausencia de evidencia científica en este subgrupo debido a su exclusión en ensayos clínicos (EC), la mayor presencia de comorbilidades, la menor actividad inflamatoria en estos pacientes y el mayor riesgo de efectos adversos en este grupo de edad.¹⁰ En el estudio *The Multiple Sclerosis Surveillance Registry* de 1719 pacientes con EM, 936 de ellos (54,5%) estaban en tratamiento con FAMEs, mientras que 783 pacientes (45,5%) estaban, en el momento del estudio, sin ningún tratamiento farmacológico. A mayor edad de los participantes del estudio, menor proporción de enfermos sin tratamiento. En el subgrupo de pacientes entre 71-80 años, sólo un 27,2% estaban en tratamiento con FAMEs, en comparación con los pacientes menores de 40 años, en los que se evidenció que hasta un 70,5% de los pacientes estaban en tratamiento farmacológico para la EM.¹¹

Esto puede estar relacionado con el concepto de la EM como “*a two-stage disease*”, es decir, una primera etapa en la enfermedad, que abarca desde el debut de la misma hasta

una puntuación en la EDSS de <3 puntos, y una segunda que va desde ≥ 3 a una puntuación de 6 en la EDSS. Una temprana intervención terapéutica en la primera etapa de la enfermedad se relaciona con un retraso en la discapacidad, mientras que en la segunda etapa, el impacto de estas medidas terapéuticas en la progresión de la discapacidad es de significado incierto.¹² No obstante, esto está siendo cuestionado debido a otros ensayos y nuevos datos que afirman que incluso pacientes con EM con gran discapacidad pueden beneficiarse de FAMEs.¹³

Las personas con esclerosis múltiple con una edad igual o mayor a 65 años presentan más comorbilidades y un perfil de comorbilidades diferente.

Los pacientes ≥ 65 años presentaron, como principales comorbilidades, la HTA (48,3%), la DLP (30%) y la DM (16,7%), frente al subgrupo de ≤ 55 años, en el que las comorbilidades más prevalentes fueron el tabaquismo activo (24%), la migraña (14,7%), la depresión (11,8%) y la DLP (7,5%). Los pacientes de nuestro estudio ≥ 65 años no solo presentaron una mayor frecuencia de comorbilidades que los pacientes con EM de menor edad, sino que también parecen presentar una mayor frecuencia de patologías respecto a la población general.

Según la Encuesta Europea de Salud del 2020, realizada por el Instituto Nacional de Estadística, las comorbilidades más frecuentes de la población general española de 65 a 74 años también fueron la HTA (44,99%), la hipercolesterolemia (33,79%) y la DM (18,67%).¹⁴ Comparando con los pacientes de 65 a 74 años de nuestra muestra (n=45), presentaron un porcentaje ligeramente mayor tan sólo en HTA, con un 53,33%, mientras que fue similar para DLP (con un 33,33%) y ligeramente inferior para DM (15,55%). Sin embargo, 35 de estos 45 pacientes, fueron mujeres, por lo que, dado que las mujeres tienden a presentar un porcentaje inferior de FRCV, lo más representativo sería comparar

ambos grupos. Las pacientes de sexo femenino con EM, de entre 65 a 74 años, sí presentaron un porcentaje mayor respecto a la población general de su misma edad y sexo en: HTA (51,42% vs. 42,88%), DLP (34,28% vs. 33,79%) y DM (20% vs. 15,24%).

Por el contrario, en el subgrupo de pacientes ≤ 55 años, las comorbilidades más frecuentemente asociadas fueron la migraña (14,7%), la depresión (11,8%) y la dislipemia (7,5%). La prevalencia de estas tres comorbilidades en la población general de la misma edad fue de un 8,21% para la migraña, un 3,29% para la depresión y un 5,55% para la hipercolesterolemia.¹⁴ Por tanto, la prevalencia está aumentada en los pacientes que padecen EM.

En cuanto a la obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (6,9% en pacientes ≤ 55 años vs 6,7% en pacientes ≥ 65 años), y parece ser menor a la prevalencia en la población general según el Instituto Nacional de Estadística, que fue de 11,51% en pacientes ≤ 55 años y de 20,11% en pacientes ≥ 65 años.¹⁵ Por otro lado, se observó una menor prevalencia de tabaquismo activo en el subgrupo de pacientes ≥ 65 años con respecto a los pacientes ≤ 55 años (5% vs 24%). El consumo de tabaco en la población general fue del 6,05% y del 22,64% en población ≥ 65 años y ≤ 55 años, respectivamente.¹⁶

Las personas con esclerosis múltiple con una edad igual o mayor a 65 años tienen mayor discapacidad y la discapacidad se asocia a la edad y las comorbilidades.

Según los datos del registro danés de EM, la presencia de comorbilidades aumenta la probabilidad de presentación de la EM como forma primaria progresiva alrededor de un 40%, en comparación con pacientes sin comorbilidades^{6,17}. No obstante, estos resultados se contradicen con los hallados en un registro norteamericano, donde se estudió que por

cada comorbilidad, aumenta un 22% la probabilidad de debut de la enfermedad con un curso en brotes.¹⁸ En el grupo de pacientes ≥ 65 años se observó una mayor proporción de pacientes con EMSP (55%) en comparación con el grupo de pacientes ≤ 55 años (12,1%) ($p < 0,001$).

Las comorbilidades influyen, a su vez, en el grado de discapacidad del paciente, ya que, según el registro del *North American Research Committee on Multiple Sclerosis*, por cada comorbilidad adicional a la EM, aumenta la probabilidad un 13% de sufrir discapacidad moderada y un 18% discapacidad grave. En concreto, las comorbilidades musculoesqueléticas y las mentales son las que más aumentan esta probabilidad (hasta un 50% de tener una puntuación en la EDSS > 6).¹⁹ En nuestro trabajo, la presencia de comorbilidades por sí misma (76,7% en ≥ 65 años vs. 61,6% en ≤ 55 años) no explicó las diferencias de discapacidad entre los pacientes (mediana de EDSS 6 frente a 2). De forma global, observamos que la presencia de cualquier comorbilidad influyó en la probabilidad de padecer discapacidad moderada o severa respecto a no tener ninguna comorbilidad, con una OR de 1,92 (IC95%: 1,29 - 2,86). Si bien las comorbilidades que más se asociaron a discapacidad moderada o severa fueron los FRCV y, de forma más modesta, pero también estadísticamente significativa, la depresión. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas en el análisis por subgrupos, lo cual sugiere una influencia de la propia edad como factor de confusión o un tamaño muestral en el grupo de mayores de 65 años ($n = 60$) aún insuficiente para encontrar asociaciones relevantes.

Es posible que la influencia de la edad en las diferentes comorbilidades pueda explicar el efecto de las mismas sobre la discapacidad, actuando como factor confusor. Sin embargo, en nuestro trabajo observamos una correlación entre la EDSS y el índice de comorbilidad de Charlson, tanto en el análisis global de los pacientes como en los subgrupos de ≤ 55

años y ≥ 65 años, lo cual implica que, en pacientes con EM con 65 años o más, el índice de Charlson puede ser un buen predictor de discapacidad de los pacientes, independientemente de la edad.

Limitaciones del estudio

El presente trabajo se trata de un estudio transversal retrospectivo, con las inherentes limitaciones que presenta este tipo de diseño. El seguimiento retrospectivo puede incurrir en sesgos de selección y de información, y la ausencia de control experimental nos impide establecer claras relaciones causales. Además, al tratarse de un estudio unicéntrico, nuestros resultados pueden no ser generalizables a otras poblaciones o contextos.



CONCLUSIONES

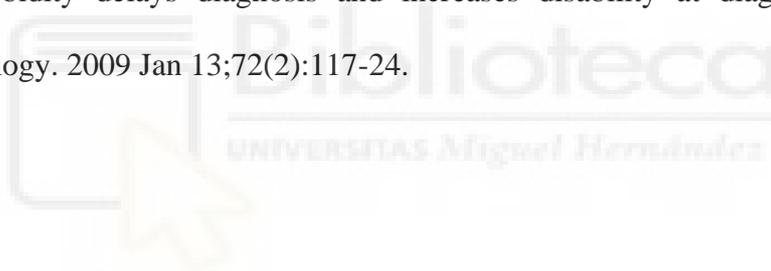
- Las personas con esclerosis múltiple con una edad igual o mayor a 65 años tienen mayor grado de discapacidad y presentan con mayor frecuencia formas progresivas de la enfermedad.
- Las personas con esclerosis múltiple con una edad igual o mayor a 65 años tienden a recibir tratamientos modificadores de la enfermedad de menor eficacia o ningún tratamiento.
- Las personas con esclerosis múltiple con una edad igual o mayor a 65 años presentan más comorbilidades y un perfil de comorbilidades diferente en el que predominan factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, la dislipemia y la diabetes mellitus.
- La prevalencia de comorbilidades de la población de nuestro estudio presenta diferencias comparada con la de población general española según los datos del Instituto Nacional de Estadística. En las personas con esclerosis múltiple con edad igual o menor a 55 años, la prevalencia de migraña, depresión y tabaquismo fue mayor que en la población general, mientras que en las personas con esclerosis múltiple con edad igual o mayor a 65 años, la prevalencia de HTA fue superior y la prevalencia de diabetes mellitus fue ligeramente inferior a la de la población general.
- Las personas con esclerosis múltiple con una edad igual o mayor a 65 años tienen mayor grado de discapacidad y la discapacidad se asocia a la edad y las comorbilidades.
- El índice de comorbilidad de Charlson se asoció al grado de discapacidad independientemente de la edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, Rocca MA. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Nov 8;4(1):43. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Nov 22;4(1):49.
2. Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, Ramanathan M, Benedict RHB, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol*. 2019 Jun;15(6):329-342.
3. Lane J, Ng HS, Poyser C, et al. Multiple sclerosis incidence: A systematic review of change over time by geographical region. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jul;63:103932.
4. Ares B, Prieto JM, Lema M, Dapena D, Arias M, Noya M. Prevalence of multiple sclerosis in Santiago de Compostela (Galicia, Spain). *Mult Scler*. 2007 Mar;13(2):262-4.
5. Costa Arpín E, Naveiro Soneira J, Lema Bouzas M, González Quintela A, Prieto González JM. Epidemiology of multiple sclerosis in Santiago de Compostela (Spain). *Acta Neurol Scand*. 2020 Sep;142(3):267-274.
6. Graves JS, Krysko KM, Hua LH, Absinta M, Franklin RJM, Segal BM. Ageing and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2023 Jan;22(1):66-77.
7. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology (Cleveland)* 1983; 33: 1444-1452.
8. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.

9. Wandall-Holm MF, Andersen MA, Buron MD, Magyari M. Aging With Multiple Sclerosis: Age-Related Factors and Socioeconomic Risks. *Front Neurol*. 2022 Mar 11;13:818652.
10. Zhang Y, Salter A, Jin S, Culpepper WJ 2nd, Cutter GR, Wallin M, Stuve O. Disease-modifying therapy prescription patterns in people with multiple sclerosis by age. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021 Mar 31;14:17562864211006499.
11. Wallin MT, Whitham R, Maloni H, Jin S, Duckart J, Haselkorn J, Culpepper WJ. The Multiple Sclerosis Surveillance Registry: A Novel Interactive Database Within the Veterans Health Administration. *Fed Pract*. 2020 Apr;37(Suppl 1):S18-S23.
12. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, Edan G. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 2010 Jul;133(Pt 7):1900-13.
13. Cerqueira JJ, Compston DAS, Geraldes R, Rosa MM, Schmierer K, Thompson A, Tinelli M, Palace J. Time matters in multiple sclerosis: can early treatment and long-term follow-up ensure everyone benefits from the latest advances in multiple sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Aug;89(8):844-850.
14. Instituto Nacional de Estadística (INE). (2020). Encuesta Europea de Salud 2020. Estado de salud: Cifras relativas [Informe: Problemas o enfermedades crónicas o de larga evolución en los últimos 12 meses según sexo y grupo de edad. Población de 15 y más años.].
15. Instituto Nacional de Estadística (INE). (2020). Encuesta Europea de Salud 2020. Determinantes de salud: Cifras relativas [Informe: Índice de masa corporal población adulta según sexo y grupo de edad. Población de 18 y más años].

16. Instituto Nacional de Estadística (INE). (2020). Encuesta Europea de Salud 2020. Determinantes de salud: Cifras relativas [Informe: Consumo de tabaco según sexo y grupo de edad. Población de 15 y más años].
17. Thormann A, Sørensen PS, Koch-Henriksen N, Laursen B, Magyari M. Comorbidity in multiple sclerosis is associated with diagnostic delays and increased mortality. *Neurology*. 2017 Oct 17;89(16):1668-1675.
18. Marrie RA, Horwitz RI, Cutter G, Tyry T, Vollmer T. Association between comorbidity and clinical characteristics of MS. *Acta Neurol Scand*. 2011 Aug;124(2):135-41.
19. Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. Comorbidity delays diagnosis and increases disability at diagnosis in MS. *Neurology*. 2009 Jan 13;72(2):117-24.



ANEXO

1. Informe favorable del Comité de Ética para la investigación con medicamentos del HGU Dr. Balmis.

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL DEPARTAMENTO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

Cf. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
http://www.dep19.san.gva.es
Teléfono y Fax: 965-91-39-21
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es
Ref. CEIm: 2022-134 - Ref. ISABIAl: 2022-0460

DICTAMEN DE ESTUDIO EOm NO Prospectivo

Dr. Luis Manuel Hernández Blasco, Secretario del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario de Alicante.

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor Ángel Pérez Sempere para el investigador principal Ángel Pérez Sempere del Servicio de Neurología para que se realice el estudio:

TÍTULO	EPIDEMIOLOGÍA, TRATAMIENTO Y COMORBILIDADES EN LAS PERSONAS MAYORES DE 65 AÑOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE
PROMOTOR	Ángel Pérez Sempere
CÓDIGO DEL PROTOCOLO	EM-ELDER
VERSIÓN DEL PROTOCOLO	3
FECHA DEL PROTOCOLO	15 de diciembre 2022
HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE (Versión y fecha)	Se aprueba exención de HIP y CI

Y tomando en consideración las siguientes cuestiones:

-La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos del Real Decreto 957/2020, de 3 de Noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano y el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

-Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

-El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.

-El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos versión de (día/mes/año), modificación nº ... versión (día/mes/año), y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

-La capacidad del investigador y sus colaboradores son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL
DEPARTAMENTO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE**

C/ Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
http://www.dep19.san.gva.es
Teléfono y Fax: 965-91-39-21
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es
Ref. CEIm: 2022-I-34 - Ref. ISABIAL: 2022-0460

- Las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto, este Comité habiendo tenido en cuenta los informes recibidos de los CEIm implicados (seleccionar el texto u opción que proceda),

Emite un DICTAMEN FAVORABLE para la realización de dicho estudio en España en aquellos centros que hayan emitido un informe favorable sobre los aspectos locales.

Que el Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, y su composición actual es la siguiente:

- **Presidenta:** Dra. Caridad Tapia Collados, Jefe de Sección de Pediatría en el Hospital General Universitario de Alicante

- **Vicepresidenta:** Dra. Sofía Lorenzo García. Facultativo Especialista en Análisis Clínicos en el Hospital General Universitario de Alicante.

- **Secretario:** Dr. Luis Hernández Blasco. Facultativo Especialista en Neumología en el Hospital General Universitario de Alicante.

- y **Vocales:**

- Dra. Amparo Burgos San José, Facultativo Especialista en Farmacia Hospitalaria del Hospital General Universitario de Alicante.
- Dña. Sonia Balboa Esteve, Enfermera en el Servicio de Medicina Preventiva en el Hospital General Universitario de Alicante.
- Dr. José Antonio Monge Argiles, Facultativo Especialista en Neurología en el Hospital General Universitario de Alicante.
- Dra. Elena Lorda Barraguer, Facultativo Especialista en Cirugía y miembro del Comité de Ética Asistencial en el Hospital General Universitario de Alicante.
- Dra. M^a Asunción Quijada Cazorla, Facultativo Especialista en Obstetricia y Ginecología en el Hospital General Universitario de Alicante.
- D. Alberto Pastor Campos, Licenciado en Veterinaria y Responsable de la oficina evaluadora de Proyectos Universidad Miguel Hemández.
- D. José Miguel Sempere Ortells, Catedrático y Director del Departamento de Biotecnología de la Universidad de Alicante.
- Dra. Ana Carolina Londoño Ramírez, Facultativo Especialista en Farmacología Clínica en el Hospital General Universitario de Alicante.

**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL
DEPARTAMENTO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE**

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono y Fax: 965-91-39-21
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es
Ref. CEIm: 2022-134 - Ref. ISABIAl: 2022-0460

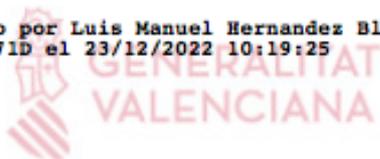
- Dra. Paloma Vela Casasempere, Jefa del Sección de Reumatología en el Hospital General Universitario de Alicante.
- Dra. Ana María Palacios Marqués, Jefa de Sección de Obstetricia y Ginecología en el Hospital General Universitario de Alicante.
- Dr. Eduardo Muñoz de Bustillo, Facultativo Especialista de Nefrología en el Hospital General Universitario de Alicante.
- Dra. Adriana Gil Rodrigo, Médica de Urgencias. Especialista en Medicina familiar y comunitaria en el Hospital General Universitario de Alicante.
- Dña. Inés González Sánchez, Enfermera en el Servicio de Urgencias en el Hospital General Universitario de Alicante.
- Dra. Paula Gras Valentí, Facultativo Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública en el Hospital General Universitario de Alicante.
- Dra. Rosa Mª Sánchez Pérez, Facultativo Especialista en Neurología en el Hospital General Universitario de Alicante.
- Dr. Teodorikez Wilfox Jiménez Rodríguez, Facultativo Especialista en Medicina Interna en el Hospital General Universitario de Alicante.
- Dra. Seira Climent Ballester, Facultativo Especialista en Farmacia en el HGU Dr. Balmis
- Dra. Miriam Sandín Rollán, Facultativo Especialista en Cardiología en el HGU Dr. Balmis

- y **Miembro Lego:**

- D. José Diego Espadas Ruiz, Miembro de la Asociación AFA (Asociación de Alzheimer de Alicante) Alicante.

Lo que firmo en Alicante

Firmado por Luis Manuel Hernandez Blasco -
21424371D el 23/12/2022 10:19:25



Fdo.: D. Luis Hernández Blasco

2. Informe de evaluación de investigación responsable de la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández.



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 19/01/2023

Nombre del tutor/a	Ángel Constantino Pérez Sempere
Nombre del alumno/a	Laura Calderón Soriano
Tipo de actividad	1. Adherido a un proyecto autorizado
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Epidemiología, comorbilidades y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes mayores de 65 años.
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	230110112525
Código de Investigación Responsable	TFG.GME.ÁCP.S.LCS.230110
Caducidad	2 años

Se considera que la presente actividad no supone riesgos laborales adicionales a los ya evaluados en el proyecto de investigación al que se adhiere. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Epidemiología, comorbilidades y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes mayores de 65 años.** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación