

El formato de Proyectos de Investigación de la Uniremington debe ser diligenciado en su totalidad y por un docente investigador de medio tiempo o de tiempo completo, que desee presentar un proyecto de investigación, bien sea para ser financiado en su totalidad o en cofinanciación con otra entidad. En cualquiera de los casos, este formato debe radicarse en la Vicerrectoría de Investigaciones, toda vez que el proyecto es realizado por un Grupo de Investigación de la Uniremington.

Este formato se divide en 5 secciones así:

1. Descripción del proyecto: título, resumen, planteamiento del problema, objetivos, estado del arte, justificación, marco metodológico.
2. Productos y resultados: impactos, productos, compromisos, bibliografía y posibles evaluadores
3. Cronograma
4. Presupuesto: recursos frescos y contrapartida

1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO						
Convocatoria			Fecha radicado del proyecto en la Vicerrectoría de investigaciones			Código
Interna	Cofinanciación	Externa	Día	Mes	Año	<i>Asignado por Vicerrectoría de investigación</i>
x						
Grupo(s) de Investigación			Categoría		Año de clasificación	
Corp. Univ. Remington	Grupo de Investigación en Salud del Adulto Mayor		C		2016	
Corp. Univ. Remington	Grupo de Investigaciones Biomédicas		C		2016	
Otras entidades	Grupo de neurociencias de Antioquia		A1		2016	
	Asociación Colombiana de Psiconeuroinmunoendocrinología					
	Clínicas Las Américas					

Facultad(es), programa(s) académico(s) o instituciones participantes	
Facultad(es), programa(s) académico(s) Corporación Universitaria Remington	Facultad de Ciencias de la Salud
Otras entidades	Universidad de Antioquia
Lugar de ejecución del proyecto	Duración del proyecto
Corporación Universitaria Remington	24 meses

Investigador principal	Teléfono	Correo electrónico
John Fredy Castro	3221000 Ext 6408	john.castro@uniremington.edu.co

Participantes en el proyecto						
Integrantes	Nombre completo	Cédula	Tipo de Contrato con la Uniremington o con una entidad externa	Funciones y actividades dentro del proyecto	Tiempo de participación (meses)*	Horas a la semana**
Investigador principal	John Fredy Castro Alvarez	98701368	Tiempo completo indefinido	Administración del proyecto, recolección de datos, análisis de la información y escritura de productos	24 meses	10
Coinvestigador 1	Lina Yassin	32141720	Tiempo completo indefinido	Recopilación y análisis de la información asociada a EPS y desarrollo de productos	24 meses	4
Coinvestigador 2	Julieta Henao	43744174	No Aplica	Recopilación y análisis de la información asociada a fundaciones y escritura de productos	24 meses	4
Coinvestigador 3	Anibal Arteaga	1067851687	Tiempo completo por periodo	Apoyo estadístico, recopilación y análisis de la información de entes gubernamentales y escritura de productos	24 meses	4
Coinvestigador 4	Carlos Andres Villegas Lanau	70565696	Tiempo completo indefinido	Recopilación y análisis de la información de IPS y médicos especialistas y	24 meses	5

				escritura de productos		
Coinvestigador 5	Alejandro Villarraga		Tiempo completo indefinido	Recopilación y análisis de la información de Clínica Las Américas y escritura de productos	24 meses	5
Estudiante de maestría	NN			Recolección de datos, análisis de la información y desarrollo de productos	15 meses	40
Estudiante Auxiliar de investigación	NN			Recolección de datos y análisis de la información.	24 meses	4
Asesor						
Auxiliar de laboratorio						
Servicios técnicos	3web			Desarrollo de la plataforma	12 meses	

* Especificar el tiempo que cada investigador estará en el proyecto, Ej. 8 meses.

** Horas que dedicará al proyecto durante la semana.

Observaciones (si es necesario aclarar o completar alguno de los ítems anteriores, utilizar este espacio)

Nota aclaratoria: La letra en color gris claro corresponde a definiciones explicativas, y debe ser reemplazada por el texto del proyecto.

Título del proyecto

Caracterización clínica y epidemiológica de la esclerosis múltiple en el área metropolitana del Valle de Aburrá 2010- 2016

Resumen del proyecto

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica desmielinizante, de etiología autoinmune y características diversas en su presentación y evolución. La EM se presenta con mayor frecuencia en mujeres que en hombres y puede presentarse en cualquier edad y condición social, la enfermedad acarrea un alto costo social y económico debido a los años de vida saludable perdidos y el alto costo de los medicamentos que logran retrasar la presentación de los síntomas, pero no el avance del proceso de desmielinización y daño neuronal. Este proyecto pretende realizar una caracterización

clínica y epidemiológica de la EM en el área metropolitana del Valle de Aburrá que permita identificar la situación actual de los pacientes con EM, la prevalencia e incidencia de la enfermedad en cada una de sus fases, la evolución de la enfermedad en nuestro medio y el impacto que tienen los fármacos utilizados en los pacientes. Los resultados obtenidos harán parte de la red de información sobre esclerosis múltiple –RIEM como una estrategia para el seguimiento a largo plazo y la evaluación de medidas preventivas, diagnósticas y terapéuticas en los pacientes con EM.

Planteamiento del problema

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central, de causa desconocida, con tratamiento de alto costo y pronóstico impredecible (1–3). Es una enfermedad neurológica incapacitante, de inicio temprano (20-30 años) y que afecta de forma significativa la calidad de vida de los pacientes, con alteraciones físicas, emocionales y sociales (4,5). La EM tiene una etiología autoinmune, en la cual la presencia de linfocitos T y autoanticuerpos dirigidos contra la mielina, entre otros actores del sistema inmune, causan las típicas lesiones desmielinizantes y el proceso neurodegenerativo progresivo y crónico en esta enfermedad (6). Los síntomas son diversos y de presentación heterogénea, afectando la visión, la coordinación y el equilibrio, dificultades para pensar y memorizar, diferentes alteraciones motoras y sensitivas asociadas al daño en la médula espinal y una amplia gama de alteraciones derivadas del daño cerebral (1).

Según los últimos estudios, Colombia presenta un riesgo intermedio en el desarrollo de la EM, con una prevalencia nacional de 7,52 por cada 100.000 habitantes (7). La enfermedad se presenta en todos los grupos etarios (0 - >80 años), con una prevalencia mayor entre los 50-60 años, con un aumento del 60% en el diagnóstico de personas entre 25 y 80 años entre el 2009 y el 2013 (7). Las tasas más altas de prevalencia se encuentran en Bogotá, Quindío y Risaralda; y las más bajas en la Amazonía y Chocó (7). A pesar de que la prevalencia de la enfermedad no es alta, esta es considerada como una enfermedad de alto impacto, entre otras razones, por su costo, el cual en el 2014 por cuenta de los medicamentos para su tratamiento estuvo por encima de los USD 42 millones (7), haciendo de la enfermedad una de las más costosas y de mayor recobro al sistema de salud, siendo la situación aún más grave, ya que este precio no incluye costos directos de la enfermedad como rehabilitación y hospitalización, e indirectos como los años de vida ajustados en función de la discapacidad (3,8,9). Paralelamente a la problemática de los costos, está el impacto en la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores y familiares, los cuales requieren un tratamiento integral que compromete la salud física y mental (5).

Antioquia se encuentra en el octavo lugar en la prevalencia de la enfermedad en Colombia, con una tasa de 6,82 por cada 100.000 habitantes (7). Aunque hay algunos estudios que reportan tasas inferiores (10–12), aún no se cuenta con un estudio de caracterización que comprenda a un número representativo de la población de pacientes con EM, y por tanto, no existe un dato real respecto a la incidencia y prevalencia en Antioquia, mucho menos en Medellín y el área metropolitana. Las características epidemiológicas y clínicas de la EM varían en función de factores ambientales, raciales, climáticos y genéticos, que deben ser consideradas para poder dilucidar el patrón de la enfermedad y el abordaje terapéutico en cada población (13). La falta de una caracterización detallada de los pacientes con EM no permite tomar decisiones de salud pública que faculten al personal de la salud para una detección y tratamiento oportuno, diferencial e integral. Actualmente no existe un registro consolidado de cuántos pacientes con EM reciben tratamiento biológico y/o no biológico y la respuesta a cada uno, lo que impide evidenciar si existen diferencias en nuestra población de pacientes

en cuanto a la respuesta a tratamientos, la edad de presentación de la enfermedad y diferentes variables clínicas y socio-demográficas, que podría mejorar en corto o largo plazo la calidad de vida de los pacientes con EM. Estas razones llevan a la generación de este estudio, en el cual se pretende hacer una caracterización de las formas clínicas y evolución de los pacientes, e identificar los posibles patrones clínicos y epidemiológicos de estos. Este proyecto exploratorio es la primera fase para la creación de un programa para el estudio y seguimiento de pacientes con EM en el área metropolitana del Valle de Aburrá, donde se pretende sentar las bases para el desarrollo de estrategias para la prevención, el diagnóstico oportuno y el pronóstico de la enfermedad en la región.

Objetivos

General

Caracterizar clínica y socio-demográficamente a la población de pacientes con esclerosis múltiple en el Valle de Aburrá, con el fin de desarrollar un programa para el estudio y seguimiento de pacientes con esclerosis múltiple.

Específicos

1. Determinar la prevalencia e incidencia de la esclerosis múltiple en el Valle de Aburrá.
2. Caracterizar la presentación y evolución de las formas clínicas en pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple en el Valle de Aburrá.
3. Describir los abordajes terapéuticos y las respuestas a los tratamientos administrados a los pacientes con esclerosis múltiple en el Valle de Aburrá.
4. Desarrollar una plataforma web piloto que integre en una red los profesionales de la salud, los cuidadores y las instituciones vinculadas para el seguimiento continuo de la población con esclerosis múltiple en el Valle de Aburrá.

Estado del arte de la investigación

Introducción

Aproximadamente 2,4 millones de personas en todo el mundo están afectados por la Esclerosis Múltiple (EM) (14), una enfermedad crónica inflamatoria que afecta el cerebro y la médula espinal, la cual representa una causa común de discapacidad física grave en adultos jóvenes, especialmente en mujeres (4). La EM representa una gran carga personal y socioeconómica, la edad media de aparición de la enfermedad es de 30 años, un tiempo que es decisivo para el trabajo y la planificación familiar, y 25 años después del diagnóstico, aproximadamente el 50% de los pacientes requieren el uso permanente de una silla de ruedas (4). Esta tiene una presentación heterogénea que puede incluir alteraciones sensoriales y visuales, deficiencias motoras, fatiga, dolor y déficit cognitivo. La variación en las manifestaciones clínicas se correlaciona con la aparición y expansión de los sitios de lesión en el sistema nervioso central (SNC) (2). Las lesiones son causadas por la infiltración de células inmunes a través de la barrera hematoencefálica que promueve la inflamación, la pérdida de la mielina, la gliosis y la degeneración neuroaxonal, lo que lleva a una alteración de la comunicación neuronal y alteraciones de las funciones cerebrales (15).

El curso de la enfermedad y la sintomatología de la EM son heterogéneos, por esta razón se han reconocido varios subtipos o formas clínicas de la enfermedad de acuerdo a los patrones generales en los que se da la aparición de los signos y síntomas (6). La primera manifestación clínica de la enfermedad es conocida como brote y se representa como la aparición de síntomas y signos de disfunción neurológica central de más de 24 horas de duración atribuibles a EM en ausencia de fiebre (16). El brote puede quedar como un síndrome clínico aislado o pasar a una forma remitente-recurrente, subtipo más común, que afecta a aproximadamente el 85% de los pacientes con EM y se caracteriza por un brote, seguido de un período de remisión o recuperación clínica y luego episodios recurrentes de recaída y remisión (4,17). Las recaídas coinciden con la inflamación focal del SNC y la pérdida de la mielina, las cuales se pueden determinar utilizando imágenes de resonancia magnética (RM) (18). A medida que avanza la enfermedad, el tiempo de la remisión disminuye debido a la acumulación de las alteraciones cerebrales y la pérdida de las funciones neurológicas, y aproximadamente el 80% de los pacientes llegan a desarrollar la EM secundaria progresiva de 10 a 20 años después del diagnóstico (4,17). En la fase secundaria progresiva, las lesiones inflamatorias ya no son características, y el deterioro neurológico progresivo es acompañado de la atrofia del SNC; es decir, una disminución del volumen cerebral y el aumento de la pérdida axonal (2,19). Contrario a la forma remitente-recurrente, aproximadamente el 10% de los pacientes con EM se les diagnostica la forma clínica primaria progresiva, que cuenta con disminución progresiva de mielina desde la aparición, una ausencia de recaídas y la ausencia de efecto de los fármacos inmunomoduladores (4,17).

Las manifestaciones clínicas de la EM indican las alteraciones motoras, de los sistemas sensoriales, visuales y autonómicos, pero muchos otros síntomas y signos se pueden presentar en los pacientes que hacen necesario realizar un diagnóstico diferencial (20). Las características clínicas más representativas de la enfermedad son neuritis óptica, mielitis, síntomas de tallo cerebral/cerebro, cerebelo y síntomas paroxísticos (2). Los criterios para el diagnóstico se basan en la revisión de Poser y posteriormente MacDonald de donde se tienen en cuenta las características clínicas como la aparición de brotes de la enfermedad, las lesiones observadas y las ayudas diagnósticas que demuestren la difusión de las lesiones en el espacio (diferentes regiones) y en el tiempo (evolución de la enfermedad); así como la presencia intratecal de inmunoglobulinas que permitan determinar la enfermedad de forma segura y temprana, y el manejo oportuno antes que la lesión cerebral haya comprometido la capacidad de realizar actividades de la vida diaria (21,22).

En muchas situaciones, la evidencia clínica es suficiente para el diagnóstico de la enfermedad y los hallazgos de laboratorio pueden apoyar la decisión médica, pero cuando la sospecha clínica es ambigua, características paraclínicas son determinantes en el diagnóstico diferencial con enfermedades infecciosas, inflamatorias no infecciosas, vasculares, tumorales y padecimientos que afectan la mielina (23). Una de las principales ayudas es la RM de encéfalo o de médula espinal, la cual muestra anomalías focales o confluentes en la materia blanca en más del 95% de los pacientes (18). Sin embargo, su sola presencia no permite identificar la EM; las lesiones radiológicas características pueden aparecer en personas sin síntomas clínicos de la enfermedad y muchas personas mayores de 50 años tienen lesiones cerebrales de sustancia blanca no específicos (17). Es importante resaltar que, a cualquier edad, las lesiones detectadas en la médula espinal son invariablemente anormales (18,24). Otra herramienta diagnóstica son los potenciales evocados que permite determinar un aumento en la latencia de respuesta en las vías de comunicación del sistema nervioso, el cual está asociado a un proceso de desmielinización (22). Asimismo, la presencia de inmunoglobulinas G (IgG) en el líquido cefalorraquídeo se observa en aproximadamente el 90% de los pacientes, sugiriendo síntesis intratecal de inmunoglobulinas (22).

Patogénesis

El establecimiento de la EM se representa como la etapa final de un proceso que involucra inflamación, desmielinización y remielinización, el agotamiento de los oligodendrocitos, astrocitosis y neuronas con degeneración axonal (6,25). La

mielina tiene un papel central en la enfermedad, esta es sintetizada por los oligodendrocitos en el SNC y las células de Schwann en el sistema nervioso periférico (SNP). La función de estas células es cubrir los axones con capas de lipoproteínas, denominadas como vainas de mielina, para aumentar la velocidad del impulso nervioso (1). Los recubrimientos que realizan las células mielinizantes se hacen por fragmentos cortos en el axón, reteniendo los canales iónicos en los nódulos de Ranvier, facilitando de este modo la despolarización, la generación de corriente eléctrica y, a su vez facilitar la conducción saltatoria requerida para la transmisión de impulsos nerviosos en todo el cuerpo (1).

El proceso de la enfermedad comienza con aumento de la migración de linfocitos autorreactivos a través de la barrera hematoencefálica (26). El paso de un fenómeno fisiológico normal a un proceso patológico se cree que puede ser debido a defectos en la regulación del sistema inmune o mimetismo molecular de agentes infecciosos que permiten que los linfocitos T y B puedan establecer una respuesta autoinmune en el cerebro (26–30). Se ha descrito virus como el Epstein-Barr que tiene antígenos similares a la mielina, las células reguladoras de las personas con EM fallan al suprimir las células efectoras y las células autoreactivas no realizan muerte celular programada o apoptosis al ser activadas por los autoantígenos (23,31). Los sitios de inflamación presentan infiltrados de células perivasculares CD8+ en los ventrículos laterales y cuerpo calloso, en la corteza y la sustancia blanca subcortical, el nervio óptico, el tallo cerebral y en toda la médula espinal (26,32). Algunos estudios han demostrado que las células T ayudadoras secretoras de interleuquina 17 (Th17) tienen un papel importante en la patogénesis de la EM, debido al efecto que tienen las citoquinas 17 y 22 para alterar la barrera hematoencefálica y permitir el ingreso de las células al sistema nervioso, así como inhibir las células T reguladoras (33).

Aunque no se conoce con exactitud el origen de los antígenos que generan la respuesta autoinmune en la EM, se ha visto que puede haber una respuesta contra proteínas que componen la mielina como la proteína básica de mielina, la proteína proteolipídica, la glicoproteína asociada con la mielina y la glicoproteína mielínica oligodendrocitaria, asimismo se ha descrito que una proteína de choque térmico como la cristalino α B y una proteína de adhesión como la neurofascina pueden ser antígenos candidatos en el inicio del proceso patogénico (28,31,34,35). El reconocimiento de autoantígenos inicia una cascada de eventos donde participan los linfocitos B y T, las células plasmáticas y los macrófagos, acumulándose en el tejido nervioso y produciendo citoquinas proinflamatorias que amplifican la respuesta autoinmune activando la microglia presente en el tejido (6,27,36). La opsonización, la unión del complemento y las células del sistema inmune a los autoantígenos llevan a la destrucción de la mielina, los oligodendrocitos que la rodean y la alteración de los axones neuronales aumentando la respuesta inmune y afectando la función neuronal (27,37). La fase remitente-recurrente se caracteriza por la aparición de focos de respuesta autoinmune en diferentes partes del cerebro que pueden afectar la función neuronal, pero que logran ser controlados gracias a la inhibición de la respuesta inmune en el cerebro por parte de factores presentes en el microambiente celular y células como los oligodendrocitos que pueden inhibir la respuesta inmune y ayudar a la recuperación axonal y remielinización (28,38).

En la fase secundaria progresiva de la enfermedad, el balance entre la inhibición y la activación de las células del sistema inmune se descompensa debido al aumento de zonas de desmielinización (32). Estas se presentan con alteraciones irreversibles en la transmisión de señales, daño axonal y muerte neuronal que desencadena en procesos excitotóxicos por la liberación descontrolada de neurotransmisores en diferentes zonas del cerebro, induciendo la propagación de la muerte neuronal en todo el sistema nervioso y aumentando la respuesta autoinmune (19,39). La persistencia de la respuesta inmune puede estar asociada con la formación de folículos linfoides de células B en las meninges, los cuales producen IgG y M autorreactivas que ayudan a acelerar el daño neuronal (19). Particularmente, se han encontrado diferencias en la patogénesis de la EM primaria progresiva, donde hay una respuesta inflamatoria reducida con menos procesos de desmielinización e infiltrados celulares y la ausencia de los folículos linfoides de células B, llevando a pensar en mecanismo diferentes en la progresión continua de la enfermedad (28).

Manejo y tratamiento de la EM

La complejidad y variabilidad de la enfermedad, así como la participación de dos de los más importantes sistemas del cuerpo humano en la enfermedad, dificulta el manejo de la enfermedad en todas sus presentaciones. Hasta el momento no se conoce una cura para la EM y el tratamiento es paliativo y depende de la presentación, el curso y la evolución de la enfermedad en la que se encuentre el paciente. El uso de inmunomoduladores como la metil prednisolona se prescribe en los brotes iniciales y permite un manejo sintomático de los pacientes de acuerdo a la severidad de los síntomas (40,41). Los modificadores del curso natural de la enfermedad como el interferon beta en sus diferentes presentaciones y el acetato de glatiramer logran modificar la tasa de recaídas, la escala de discapacidad, el deterioro cognitivo y los cambios en las imágenes de resonancia magnética, a pesar que se pueden encontrar anticuerpos neutralizantes que pueden impedir el efecto a largo plazo (16,41). El interferón beta y el acetato de glatiramer son inmunosupresores, el interferón actúa sobre los linfocitos, modulando la activación y producción de citoquinas (42) y el acetato de glatiramer como bloqueador de la respuesta específica de mielina (43), actualmente se ha visto que los bloqueadores de moléculas de adhesión como el Natalizumab en conjunto con el interferón pueden tener muy buenos resultados sobre el curso de la enfermedad (44). Otras aproximaciones terapéuticas son la plasmaféresis y los fármacos citostáticos como la ciclofosfamida, la azatioprina, el metotrexate, la claribidina y la ciclosporina que se usan como paliativos de acuerdo a la condición y severidad de la enfermedad (16,41). Terapias emergentes como el alemtzumab (anti CD52), Ocrelizumab (anti CD20), Daclizumab (anti IL2R), se están estudiando como potenciales tratamientos para la EM y cuentan con resultados preliminares promisorios, sin embargo, el riesgo incrementado de infecciones y de ciertas condiciones autoinmunes se constituyen en situaciones que comprometen potencialmente la seguridad del paciente y que tienen que considerarse a la hora de su elección (45).

Epidemiología.

Alrededor del 10% de los casos de EM inicia antes de los 18 años de edad y la mayoría de las personas empiezan a experimentar los primeros síntomas entre los 20 y 40 años (4), aunque el diagnóstico en muchos casos no se realiza oportunamente. La EM es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres (4) y en la distribución de la enfermedad se han observado gradientes geográficos que dan cuenta de la distribución de la patología, donde la máxima prevalencia conocida (250 casos por 100.000 personas) se localizó en las islas Orkey, situadas en el norte de Escocia y considerada una región con alto riesgo (46). Kurtzke en 1975 planteó la existencia de áreas geográficas de distinta prevalencia de EM, indicando que en los países de Asia, África y Latinoamérica hay un bajo riesgo (en donde las prevalencias podrían ser inferiores a 5 por cada 100.000 habitantes) y en la mayor parte del norte y centro de Europa, norte de Estados Unidos, sur de Canadá y el sur de Australia y de Nueva Zelanda hay un alto riesgo (más de 30 casos por 100.000 habitantes), puesto que la enfermedad aumentaría conforme a la lejanía del Ecuador (47).

En países de elevada inmigración, se ha podido constatar que, si la inmigración se produce después de los 15 años, el riesgo de padecer EM es correspondiente al lugar de origen. En cambio, si la inmigración tiene lugar antes de esta edad, el riesgo corresponde a la latitud del país, dando cuenta de factores ambientales que pueden favorecer la aparición de la enfermedad (48). Hay diferentes factores que pueden influir, como la posible participación de agentes infecciosos, siendo la infección de los adultos jóvenes con el virus de Epstein-Barr uno de los principales factores de riesgo (49), aumentando casi tres veces el riesgo de desarrollar la EM, aunque hasta el momento el único ejemplo poblacional relacionado con agentes infecciosos fue la epidemia de EM que ocurrió en las Islas Faeroe, al norte de Dinamarca, en los años que siguieron a la llegada de las tropas británicas durante la Segunda Guerra Mundial (50). Algunos datos obtenidos apoyan la llamada hipótesis de la higiene, donde los individuos no expuestos a infecciones tempranas en la vida, a causa de un

ambiente limpio, generan respuestas aberrantes a las infecciones cuando se enfrentan a estos retos como adultos jóvenes (30,51).

Otro de los factores ambientales responsables de la EM puede estar asociado al efecto de las latitudes en la prevalencia de la enfermedad, donde la exposición a la luz solar se ha descrito que puede tener un efecto protector (52). La exposición de la piel a los rayos ultravioleta en el ecuador, a diferencia de las zonas cercanas a los polos, puede ser esencial para la biosíntesis de la producción de vitamina D (53). El aumento en la producción endógena de vitamina D, asociada principalmente a la radiación solar, constituye la fuente más importante de dicha vitamina en muchas personas y unos de los factores más importante en la prevención de la enfermedad (53,54). Otros factores ambientales son el antecedente de tabaquismo y el consumo de sal en la dieta que se han asociado como factores de riesgo de EM (55,56), los cuales pueden estar implicados en el aumento de los síntomas de la enfermedad y posiblemente en la etiología de la misma (23,57-59).

Colombia se encuentra en el ecuador y se ha considerado como una zona de bajo riesgo para la EM, el primer registro epidemiológico de casos que se conoce fue elaborado por Vergara y colaboradores en 1990 en el cual se describieron 133 casos en un hospital de Bogotá en 1990 (60). En el año 2000, Sánchez y colaboradores realizaron el primer estudio utilizando la metodología de captura-recaptura en cinco departamentos de Colombia, encontrando una prevalencia entre 1.48 y 4.98 casos/100.000 habitantes, particularmente se encontró una prevalencia en Antioquia de 1.48/100.000 (10). El último estudio epidemiológico fue realizado por Cheryl E. Jiménez-Pérez y colaboradores, en donde evaluaron los registros individuales de prestación de servicios de salud (RIPS), de los años 2009 a 2013, encontrando una prevalencia media para el período de 7,52 por cada 100.000 habitantes. La enfermedad se presenta en todos los grupos etarios (0 - >80 años), con una prevalencia mayor entre los 50-60 años, con un aumento del 60% en el diagnóstico de personas entre 25 y 80 años entre el 2009 y el 2013. Las tasas más altas de prevalencia se encuentran en Bogotá, Quindío y Risaralda; y las más bajas en la Amazonía y Chocó.

A pesar que la prevalencia de la enfermedad en Colombia no es alta, en el 2014 el costo de los medicamentos para EM estuvo por encima de los USD 42 millones, haciendo de la enfermedad una de las más costosas y de mayor recobro al sistema de salud, acrecentando aún más el problema al identificar que este costo no incluye costos directos de la enfermedad como rehabilitación y hospitalización, e indirectos como los años de vida ajustados en función de la discapacidad (7). Se han hecho comparaciones en cuanto al costo del tratamiento, acetato de glatiramer (copaxone) dominaría (sería más eficaz con costes inferiores) a los interferones beta-1a (avonex, rebif) y beta-1b (betaferón) en todos los escenarios considerados, excepto en el caso hipotético e improbable de que los interferones beta produjeran retrasos en la progresión de la enfermedad un 20% mayores que los realmente observados en los ensayos clínicos (61). En Colombia el costo del tratamiento con interferón sobrepasa los 95.000.000 pesos colombianos, por paciente durante dos años. Aproximadamente el 80% corresponde a los costos del medicamento. El costo de la recaída se acerca a los 39.139.200 y los costos indirectos corresponden a 10.958.400. Actualmente con el tratamiento se ganan solo 0,06 años de vida ajustados a la discapacidad (AVAD) adicionales (9).

Antioquia se encuentra en el octavo lugar en la prevalencia de la enfermedad en Colombia, con una tasa de 6,82 por cada 100.000 habitantes. Aunque hay diferentes estudios que han evidenciado tasas inferiores y la asociación de factores genéticos de la población (10,11,62,63), no se ha realizado un estudio que permita conocer a profundidad la enfermedad en esta región. Las características epidemiológicas y clínicas de la EM varían en función de factores ambientales, raciales, climáticos y genéticos, que deben ser consideradas para poder dilucidar el patrón de la enfermedad en cada población. Por esta razón, en este estudio se pretende hacer una caracterización de las características clínicas y epidemiológicas de la EM en el valle de Aburrá, que permitirá sentar las bases para el desarrollo de estrategias para la prevención, el diagnóstico oportuno y el pronóstico de la enfermedad en la región y todo el país (7).

Justificación de la investigación

Los resultados obtenidos a partir de este estudio permitirán evidenciar un panorama real de la situación de la EM en Medellín y el área Metropolitana, no sólo arrojando datos de gran relevancia como la prevalencia e incidencia de la enfermedad, sino además datos poco explorados como el tipo de tratamiento que reciben los pacientes, su respuesta a diferentes tratamientos biológicos, la frecuencia de las recaídas en esta población, la importancia del estrato socio-económico en el desarrollo y diagnóstico de la enfermedad, entre otras variables clínicas y demográficas que permitirán la toma de decisiones importantes, no sólo para los médicos tratantes, sino también para los cuidadores, las entidades prestadoras de salud y en general comunidad relacionada con la EM.

La información generada a partir de la ejecución de este proyecto será consolidada y centralizada en una plataforma que permitirá la continua alimentación de información referente al desarrollo de la EM en la población del área metropolitana. Esta información será de acceso a actores como médicos tratantes, EPS e IPS, y asociaciones que agrupan a pacientes que padecen esta condición. Esta se constituye como la primera fase de un proyecto más robusto que pretende mejorar la calidad de vida de los pacientes con EM. En esta se pretende lograr un mejor entendimiento de la evolución de la enfermedad en pacientes con EM de la ciudad de Medellín y el área Metropolitana, lo cual contribuirá con la toma oportuna de decisiones desde los médicos y profesionales tratantes, hasta la toma de decisiones con impacto por entidades prestadoras de salud.

Marco metodológico

Aspectos éticos

De acuerdo a la resolución 008430 de 1993, el presente estudio se clasifica como “sin riesgo”, ya que no se generará ningún tipo de intervención sobre los pacientes. El estudio se realizará con información almacenada en bases de datos gubernamentales, EPS, IPS y fundaciones que acompañen a los pacientes con EM. Durante la realización del estudio, se velará por el respeto de la libertad y autonomía de los participantes, asimismo por la privacidad y el manejo confidencial de la información. Solo en el caso que sea necesario obtener información faltante se contactará a los pacientes personalmente, se le entregará el consentimiento informado (anexo 1) y con base en la aprobación del mismo para participar en el proyecto se realizarán las preguntas requeridas del formato de recolección de información. Además, se velará por el cuidado de la identidad de los participantes, de tal forma que no se manejarán nombres sino códigos para cada paciente en las bases de datos y sólo personal vinculado al proyecto podrá acceder a dicha información. Para el desarrollo de la plataforma online se seguirán los mismos lineamientos, sólo publicando información que no comprometa la identidad de los pacientes, con claves de acceso por rol en el proceso (médico, paciente e investigador), encriptación de la información y límite de información asignada a cada rol para evitar que no comprometa nombres o información que pueda identificar a los pacientes.

Descripción de la unidad de análisis

Historias clínicas, registros médicos y pacientes con EM diagnosticada.

Las variables

Definición operacional de variables

Variable	Definición	Instrumento y Medición	Categorías de respuesta
Edad	Número de años cumplidos al momento de la entrevista.	Entrevista - Historia clínica	1, 2,... x Años
Género	Caracteres sexuales que diferencian a un hombre de una mujer.	Entrevista - Historia clínica	Femenino Masculino
Estado convivencia	Situación de convivencia más allá del aspecto legal.	Entrevista - Historia clínica	Con pareja Sin pareja
Nivel académico	Grados académicos cursados y aprobados	Entrevista - Historia clínica	Primaria Secundaria Técnico Tecnólogo Profesional Otro.
Ocupación	Actividad a la que se dedica.	Entrevista - Historia clínica	Empleado. Independiente. Ama de casa. Jubilado. Estudiante Otra.
Lugar de convivencia	Sitio en donde se encuentra ubicada el inmueble en donde habita	Entrevista - Historia clínica	Nombre del barrio y/o comuna

Raza	Grupo poblacional de proveniencia	Entrevista - Historia clínica	Afrodescendiente Caucásico Mestizo Blanco Indígena
Tiempo diagnóstico de	Espacio de tiempo que ha pasado desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el día de la entrevista o ingreso al estudio	Entrevista - Historia clínica	Años, Meses
Tiempo de síntomas hasta diagnóstico	Espacio de tiempo que pasó desde el inicio de los síntomas de la enfermedad hasta el diagnóstico	Entrevista - Historia clínica	Años, Meses
Tiempo de síntomas hasta la primera consulta	Espacio de tiempo que pasó desde inicio de los síntomas hasta que se consultó por primera vez.	Entrevista - Historia clínica	Años, Meses
Edad de diagnóstico	Número de años cumplidos al momento del diagnóstico de la enfermedad.	Entrevista - Historia clínica	Años
Índice de masa corporal.	Clasificación nutricional.	Entrevista - Historia clínica	Desnutrición Normal Sobrepeso Obesidad.
Tratamiento	Actual tratamiento farmacológico	Entrevista - Historia clínica	Biológico No biológico Tratamientos para paliar dolor, control de esfínteres etc.

**FORMATO DE PRESENTACIÓN DE PROYECTOS
DE INVESTIGACIÓN**

VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIONES
CORPORACIÓN UNIVERSITARIA REMINGTON

CÓDIGO: IN-FR-01

VERSIÓN: 06

PÁGINA: 13 de 10

Tiempo de tratamiento	de	Espacio de tiempo con el tratamiento actual	Entrevista - Historia clínica	Años, Meses, Semanas
Dosis		Concentración del fármaco utilizada	Entrevista - Historia clínica	Microgramo, Miligramo
Esquema de tratamientos recibidos	de	Tratamientos, dosis y tiempo de uso de cada uno de los medicamentos recibidos	Entrevista - Historia clínica	Fármacos usados
Comorbilidades		Enfermedades adicionales que presenta	Entrevista - Historia clínica	Enumeración de enfermedades
Presentación clínica de la enfermedad		Clasificación o fase en la cual se presenta la enfermedad.	Entrevista - Historia clínica	-síndromes clínicos aislados -recaídas remisiones -formas secundarias progresivas -Formas primarias progresivas
Hospitalizaciones en el año por la enfermedad		Número de hospitalizaciones en el último año a causa de la enfermedad.	Entrevista - Historia clínica	Número de hospitalizaciones De 0 y más
Complicaciones de la enfermedad	de	Complicaciones orgánicas generadas por la enfermedad.	Entrevista - Historia clínica	Enumeración de complicaciones
Grado de discapacidad	de	Discapacidad del paciente	Escala de discapacidad ampliada (Escala de Kurtzke)	0-10
Tasa de recaídas		Número de recaídas por año	Entrevista - Historia clínica	número de recaídas por año

Población

La población será el total de personas diagnosticadas con EM en el área metropolitana del Valle de Aburrá que comprenden los municipios de Medellín, Caldas, La Estrella, Sabaneta, Itagüí, Envigado, Bello, Copacabana, Girardota y Barbosa en el periodo de 2010 a 2016, pretendiendo ubicar a todos los pacientes diagnosticados con EM que se encuentren en el área metropolitana del Valle de Aburrá.

Nivel de investigación

Esta es una investigación descriptiva de corte transversal que pretende identificar las principales características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con EM en el área metropolitana del Valle de Aburrá

Diseño de la investigación

Para acceder a la información clínica y epidemiológica se implementará el método de captura recaptura teniendo como una de las fuentes los Registros Individuales de Prestación de Servicios de salud (RIPS) del Sistema General de Seguridad Social, y como otras fuentes, a fundaciones que acojan pacientes con EM e instituciones que atiendan consulta directa a pacientes con esta condición. Entre algunas de ellas se incluyen las fundaciones ALEM, Asociación de Psico-Neuro-Inmuno-Endocrinología, Medicarte, Coomeva EPS, Sura EPS, Savia Salud EPS, el Instituto Neurológico de Antioquia y el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, entre otras.

La información clínica y sociodemográfica de los pacientes detectados en las distintas fuentes será recolectada a partir de las historias clínicas, con el código diagnóstico G35X (esclerosis múltiple) del año 2010 al 2016 de pacientes atendidos en las instituciones de las cuales se obtenga el aval.

Estos datos serán recopilados en el formato de recolección de información (Anexo 2) y posteriormente esta información servirá para la construcción de la base de datos en el programa Excel, para su posterior análisis. En las ocasiones en que no se disponga de la información completa en las historias clínicas, se procederá a contactar a los pacientes con el fin de indagar la información faltante.

La información de los esquemas terapéuticos utilizados en los pacientes será asociada con la evolución y el desenlace de cada paciente, al igual que con las características sociodemográficas y clínicas de las situaciones particulares tratando de identificar patrones asociados a respuestas favorables al tratamiento y respuesta adversas a los mismos.

Instrumento.

Se utilizará un formato como instrumento de recolección de información que incluye datos clínicos y sociodemográficos.

Desarrollo de la plataforma para la consolidación de la red de EM (Red de Información de Esclerosis Múltiple - RIEM)

Para el desarrollo de la plataforma web que conformara la Red de Información de Esclerosis Múltiple - RIEM, se establecerá una red social corporativa basada en un modelo software as a service también conocida como cloud, la que permite que todos los miembros de una comunidad online participen de procesos de intercambio de información y conocimiento, procesos de comunicación, gestión centralizada de proyectos, documentos y contactos, así como de debates que facilitan el intercambio de experiencias. La plataforma estará configurada en GNU y estará constituida por un centro de documentación, la gestión de perfiles, una zona de videos y galerías, un muro para la actualización de la información, foros de discusión y calendario con eventos. La plataforma hará uso de la información consolidada que se genere a partir del análisis de los datos recolectados en el estudio y los usuarios corresponderán a las alianzas establecidas para la obtención de la información. Los datos serán almacenados en una base de datos en línea de acuerdo a los códigos asignados anteriormente, la cual tendrá acceso restringido a partir de un usuario y una contraseña que permitirá contar con los roles de médico, paciente o investigador, cada rol tendrá acceso a información acorde con las

características del usuario y solo el equipo de investigación del proyecto podrá acceder a la información completa y a los códigos de cada paciente. La plataforma contará con información pública de estadísticas generales sobre la situación de la EM en el Valle de Aburra.

Plan de análisis de datos

Los datos recolectados serán almacenados en plantillas de Excel y luego se realizarán distribución de frecuencias. Para el análisis estadístico se utilizaron medidas descriptivas de tendencia central y dispersión. La prevalencia se calculará con los datos recopilados en las historias clínicas y las bases de datos identificadas en el área metropolitana del Valle de Aburra y se usará como denominador el estimado de la población total de acuerdo a la información del Departamento Administrativo Nacional de Estadística en los municipios pertenecientes al Valle de Aburra. La incidencia será determinada con los casos nuevos reportados por las EPS, IPS y profesionales médicos aliados, la población total se determinará de la misma forma que en la prevalencia. El análisis de los esquemas de tratamiento se realizará con un modelo de regresión logística que relacione los tratamientos utilizados con las variables clínicas y sociodemográficas de los pacientes.

2. PRODUCTOS Y RESULTADOS

Impactos esperados

Impactos científicos y tecnológicos del proyecto en las entidades participantes

1. La colaboración entre los diferentes grupos de investigación participantes será de gran utilidad para la generación e interpretación de los datos que surjan de este proyecto. El presente estudio incluye la participación de grupos con experiencia en diferentes disciplinas investigativas, lo que ayudará al fortalecimiento de las diferentes líneas de investigación de los grupos participantes. Esto se traducirá en publicaciones científicas de impacto en el medio y en la construcción de nuevos proyectos colaborativos a futuro.
2. Los resultados generados en este proyecto abrirán la posibilidad de reproducir este tipo de estudios de caracterización y consolidación de información en otras enfermedades huérfanas de alto impacto para el sistema de salud.
3. Productos de generación de nuevo conocimiento. Los resultados obtenidos en este estudio serán comunicados a la comunidad científica mediante la publicación de por lo menos dos productos de generación de nuevo conocimiento (1 artículo original en revista indexada y 1 artículo de revisión en revista indexada).
4. Formación de recursos humano. El proyecto contempla la inclusión de un estudiante de maestría, y un joven investigador.
5. Apropiación social del conocimiento. El proyecto incluirá la socialización de resultados de investigación en por lo menos un evento académico-científico nacional o internacional.

Impactos sobre el medio ambiente y la sociedad

1. Se tendrá un impacto positivo en términos epidemiológicos, ya que se generará información que permita entender el comportamiento de la enfermedad en pacientes con EM del área Metropolitana, lo que a su vez tendrá impacto en la toma de decisiones en salud pública y en el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes con EM y sus cuidadores.
2. El presente proyecto no tendrá un impacto sobre el medio ambiente, ya que en este sólo se hará uso de información, pero no se generarán residuos.

Productos esperados

Listado de productos

1. **Productos resultado de actividades de generación de nuevo conocimiento**
 - a. Artículos de investigación A1
 - b. Artículos de investigación
2. **Productos resultado de actividades de apropiación social del conocimiento**
 - a. Estrategias pedagógicas para el fomento a la CTel
 - b. Eventos científicos Redes de Conocimiento
 - c. Circulación del conocimiento especializado
3. **Productos de actividades relacionadas con la formación de recurso humano para la CTel**
 - a. Estudiante de maestría en formación
 - b. Trabajo de grado de pregrado

Recuerde que es obligatorio presentar al finalizar el proyecto los siguientes productos a la Dirección General de investigaciones

1. Evidencia de la publicación de dos artículos en Revista (uno en revista indexada en el sistema Publindex) y el otro se acepta su publicación en revista científica con ISSN, no indexada. (Se acepta con la entrega del informe final, la carta de recibo por parte de la revista).
2. Presentar la evidencia de haber realizado una conferencia a la comunidad universitaria interna sobre los resultados de la investigación.
3. Presentar la evidencia de la divulgación de los resultados parciales o finales de la investigación, en un evento académico nacional o internacional.
4. Informe del desempeño de lo(s) estudiante(s) (auxiliar(es) de investigación) que participaron en el proyecto, con copia a su respectiva hoja de vida
5. Acta de finalización del proyecto, firmada por los investigadores, coordinador del Centro de Investigación y decano de la facultad.

Compromisos de obligatorio cumplimiento. Estos compromisos no son modificables y corresponden a aquellos que asumen los investigadores que presentan el proyecto.

1. Un artículo original en revista indexada en los sistemas Publindex, ISI o SCOPUS o un libro derivado de investigación con ISBN.
2. Un artículo de revisión en revista indexada en los sistemas Publindex, ISI o SCOPUS
3. Artículo en revista de divulgación con ISSN o presentación de los resultados parciales o finales de la investigación, en modalidad póster u oral en un evento científico nacional o internacional.
4. Ponencia presentada a la comunidad universitaria Remington sobre los resultados de la investigación.
5. Presentar informes parciales (semestrales) al Centro de Investigación de la Facultad respectiva con los avances del proyecto.

6. Presentar a la Vicerrectoría de Investigaciones el informe de finalización del proyecto firmado por el coordinador del Centro de Investigación de la Facultad correspondiente, anexando las evidencias del cumplimiento de los anteriores compromisos.

Productos adicionales: productos adicionales a los de obligatorio cumplimiento, con los cuales se comprometen los investigadores, tales como productos de generación de nuevo conocimiento, productos de desarrollo tecnológico e innovación, productos de apropiación social del conocimiento y productos de formación de recurso humano.

Estudiante de maestría en formación

Trabajo de grado de pregrado

Referencias bibliográficas

1. Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J, et al. McAlpine's Multiple Sclerosis. Fourth. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2013. 982 p.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. Elsevier Ltd; 2008;372(9648):1502–17.
3. Romano M, Machnicki G, Rojas JI, Frider N, Correale J. There is much to be learnt about the costs of multiple sclerosis in Latin America. Arq Neuropsiquiatr. 2013;71(8):549–55.
4. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. Eur J Neurol. 2008;15(9):916–21.
5. Hincapié Zapata ME, Suárez Escudero JC, Pineda Tamayo R, Anaya JM. Calidad de vida en esclerosis múltiple y otras enfermedades crónicas autoinmunes y no autoinmunes. Rev Neurol. 2009;48(5):225–30.
6. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol. junio de 2000;47(6):707–17.
7. Jiménez-pérez CE, Zarco-montero LA, Castañeda-cardona C, Esteban MO, Martínez A, Rosselli D. Estado actual de la esclerosis múltiple en Colombia. Acta Neurol Colomb. 2015;31(4):385–90.
8. Romero M, Arango C, Alvis N, Suarez JC, Duque A. Costos de la Esclerosis Múltiple en Colombia. Value Heal. Elsevier Inc.; julio de 2011;14(5):S48–50.
9. Zarco LA, Millán SP, Londoño D, Parada L, Taborda A, Borda MG. Costo-efectividad del tratamiento con interferón beta en pacientes con síndrome clínico aislado de alto riesgo en Colombia. Biomédica. 9 de octubre de 2013;34(1):110.
10. Sánchez JL, Aguirre C, Arcos-burgos OM, Jiménez I, Jiménez M, León F, et al. Prevalencia de la esclerosis múltiple en Colombia. Rev Neurol. 2000;31(12):1101–3.
11. Sanchez JL, Palacio LG, Uribe CS, Londono AC, Villa A, Jimenez M, et al. Clinical features of multiple sclerosis in a genetically homogeneous tropical population. Mult Scler. 2001;7(4):227–9.
12. Melcon MO, Correale J, Melcon CM. Is it time for a new global classification of multiple sclerosis? J Neurol Sci. 2014;344(1-2):171–81.
13. Simpson S, Taylor B V., van der Mei I. The role of epidemiology in MS research: Past successes, current challenges and future potential. Mult Scler J. 2015;969–77.

14. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World [Internet]. Multiple Sclerosis International Federation. 2013 [citado 31 de julio de 2016]. p. 1–28. Recuperado a partir de: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>
15. Yadav SK, Mindur JE, Ito K, Dhib-Jalbut S. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015;28(3):206–19.
16. García Bonnitto JR. Tratamientos modificadores de la esclerosis múltiple. En: García Bonnitto JR, Sánchez Múnera JL, editores. *Guía neurológica 9 Esclerosis Múltiple*. Bogotá: Asociación Colombiana de Neurología; 2008. p. 49–73.
17. Lublin FD, Reingold SC, Cohen J a, Cutter GR, Thompson AJ, Wolinsky JS, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis : The 2013 revisions Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions. 2014;1–10.
18. Londoño A, Restrepo F, Ascencio JL, Arbeláez A. Imágenes en esclerosis múltiple. En: García Bonnitto JR, Sánchez Múnera JL, editores. *Guía neurológica 9 Esclerosis Múltiple*. Bogotá: Asociación Colombiana de Neurología; 2008. p. 111–23.
19. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 1 de mayo de 2009;132(5):1175–89.
20. Sand IK. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. junio de 2015;28(3):193–205.
21. Przybek J, Gniatkowska I, Mirowska-Guzel D, Członkowska A. Evolution of diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol*. septiembre de 2015;49(5):313–21.
22. Núñez L. El diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple. En: García Bonnitto JR, Sánchez Múnera JL, editores. *Guía neurológica 9 Esclerosis Múltiple*. Bogotá: Asociación Colombiana de Neurología; 2008. p. 29–47.
23. Ascherio A, Munger KL, Lünemann JD. The initiation and prevention of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. Nature Publishing Group; 9 de octubre de 2012;8(11):602–12.
24. Kearney H, Altmann DR, Samson RS, Yiannakas MC, Wheeler-Kingshott CAM, Ciccarelli O, et al. Cervical cord lesion load is associated with disability independently from atrophy in MS. *Neurology*. 27 de enero de 2015;84(4):367–73.
25. Dendrou C a., Fugger L, Friese M a. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. Nature Publishing Group; 2015;15(9):545–58.
26. Huseby ES, Liggitt D, Brabb T, Schnabel B, Öhlén C, Goverman J. A Pathogenic Role for Myelin-Specific Cd8 + T Cells in a Model for Multiple Sclerosis. *J Exp Med*. 3 de septiembre de 2001;194(5):669–76.
27. Bö L, Mörk S, Kong PA, Nyland H, Pardo CA, Trapp BD. Detection of MHC class II-antigens on macrophages and microglia, but not on astrocytes and endothelia in active multiple sclerosis lesions. *J Neuroimmunol*. mayo de 1994;51(2):135–46.
28. Kornek B, Storch MK, Weissert R, Wallstroem E, Stefferl A, Olsson T, et al. Multiple Sclerosis and Chronic Autoimmune Encephalomyelitis. *Am J Pathol*. julio de 2000;157(1):267–76.
29. Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med*. 2004;199(7):971–9.
30. Bach J-F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*. 19 de septiembre de 2002;347(12):911–20.
31. Waldner H, Collins M, Kuchroo VK. Activation of antigen-presenting cells by microbial products breaks self tolerance and induces autoimmune disease. *J Clin Invest*. 2004;113(7):990–7.
32. Prineas JW, Barnard RO, Kwon EE, Sharer LR, Cho E-S. Multiple sclerosis: Remyelination of nascent lesions: Remyelination of nascent lesions. *Ann Neurol*. febrero de 1993;33(2):137–51.

33. Kebir H, Ifergan I, Alvarez JI, Bernard M, Poirier J, Arbour N, et al. Preferential recruitment of interferon- γ -expressing T H 17 cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* septiembre de 2009;66(3):390–402.
34. van Noort JM, van Sechel AC, Bajramovic JJ, Ouagmiri ME, Polman CH, Lassmann H, et al. The small heat-shock protein α B-crystallin as candidate autoantigen in multiple sclerosis. *Nature.* 29 de junio de 1995;375(6534):798–801.
35. Genain CP, Cannella B, Hauser SL, Raine CS. Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. *Nat Med.* 1 de febrero de 1999;5(2):170–5.
36. Chabas D. The Influence of the Proinflammatory Cytokine, Osteopontin, on Autoimmune Demyelinating Disease. *Science (80-).* 2001;294(5547):1731–5.
37. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal Transection in the Lesions of Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 29 de enero de 1998;338(5):278–85.
38. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: Pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol.* abril de 2004;55(4):458–68.
39. Bjartmar C, Wujek J., Trapp B. Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease. *J Neurol Sci.* febrero de 2003;206(2):165–71.
40. Gutiérrez AM, García JM, Valenzuela EL, Gómez S. El papel de la metilprednisolona en la esclerosis múltiple: teoría, clínica y evidencia. En: García Bonnitto JR, Sánchez Múnera JL, editores. *Guía neurológica 9 Esclerosis Múltiple.* Bogotá: Asociación Colombiana de Neurología; 2008. p. 75–80.
41. Carra a., Macias-Islas M a., Gabbai a. a., Correale J, Bolana C, Sotelo ED, et al. Optimizing outcomes in multiple sclerosis: consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis in Latin America. *Ther Adv Neurol Disord.* 1 de noviembre de 2011;4(6):349–60.
42. Kozovska ME, Hong J, Zang YCQ, Li S, Rivera VM, Killian JM, et al. Interferon beta induces T-helper 2 immune deviation in MS. *Neurology.* 1 de noviembre de 1999;53(8):1692–1692.
43. Aharoni R. The mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and beyond. *Autoimmun Rev. Elsevier B.V.;* marzo de 2013;12(5):543–53.
44. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GPA, Libonati MA, et al. A Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2 de enero de 2003;348(1):15–23.
45. Parfenov V, Schluep M, Du Pasquier R. Assessing risks of multiple sclerosis therapies. *J Neurol Sci. Elsevier B.V.;* septiembre de 2013;332(1-2):59–65.
46. Visser EM, Wilde K, Wilson JF, Yong KK, Counsell CE. A new prevalence study of multiple sclerosis in Orkney, Shetland and Aberdeen city. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(7):719–24.
47. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 1975;51(2):137–57.
48. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol. Elsevier Ltd;* 2010;9(5):520–32.
49. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan S V. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PLoS One.* 2010;5(9):1–5.
50. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Esclerosis múltiple.* Maryland: National Institutes of Health National; 2002. 1-48 p.
51. Fleming JO, Cook TD. Multiple sclerosis and the hygiene hypothesis. *Neurology.* 12 de diciembre de 2006;67(11):2085–6.
52. Zhang Y, Liu G, Han X, Dong H, Geng J. The association of serum 25-hydroxyvitamin D levels with multiple sclerosis severity and progression in a case-control study from China. *J Neuroimmunol. Elsevier B.V.;* agosto de 2016;297:127–31.
53. Lucas RM, Byrne SN, Correale J, Ilschner S, Hart PH. Ultraviolet radiation, vitamin D and multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag.* octubre de 2015;5(5):413–24.

54. Duan S, Lv Z, Fan X, Wang L, Han F, Wang H, et al. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Lett.* Elsevier Ireland Ltd; 2014;570:108–13.
55. Hucke S, Wiendl H, Klotz L. Implications of dietary salt intake for multiple sclerosis pathogenesis. *Mult Scler J.* 1 de febrero de 2016;22(2):133–9.
56. O’Gorman C, Broadley SA. Smoking and multiple sclerosis: evidence for latitudinal and temporal variation. *J Neurol.* 13 de septiembre de 2014;261(9):1677–83.
57. Farez M, Quintana F, Correale J. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:26–31.
58. Kremmentsov DN, Case LK, Hickey WF, Teuscher C. Exacerbation of autoimmune neuroinflammation by dietary sodium is genetically controlled and sex specific. *FASEB J.* 2015;29(8):3446–57.
59. Öckinger J, Hagemann-Jensen M, Kullberg S, Engvall B, Eklund A, Grunewald J, et al. T-cell activation and HLA-regulated response to smoking in the deep airways of patients with multiple sclerosis. *Clin Immunol.* agosto de 2016;169:114–20.
60. Vergara I, Toro G, Amador R, Mejía O, Saavedra M. Esclerosis múltiple. Una experiencia de 30 años. *Acta Neurol Colomb.* 1990;6:72–86.
61. Rubio-Terrés C, Arístegui Ruiz I, Medina Redondo F, Izquierdo Ayuso G. Análisis coste-utilidad del tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recidivante con acetato de glatiramer o interferón beta en España. *Farm Hosp.* 2003;27(3):159–65.
62. Sánchez JL, Palacio LG, Londoño AC, Uribe CS, Jiménez ME, Villa LA. Esclerosis múltiple : aproximación epidemiológico-genética en habitantes de Antioquia , Colombia . *Rev Neurol.* 2000;30(2):170–3.
63. Arcos-Burgos M, Palacio G, Sanchez JL, Londono AC, Uribe CS, Jimenez M, et al. Multiple sclerosis: association to HLA DQalpha in a tropical population. *Exp Clin Immunogenet.* 1999;16(3):131–8.

3. Cronograma de actividades

Es la descripción de las actividades en relación con el tiempo requerido para desarrollarlas, implicando como primer paso, determinar con precisión cuáles son esas actividades a partir de los aspectos técnicos presentados en el proyecto. En el cronograma, se deben especificar las actividades (por ejemplo: revisión de instrumentos y materiales, muestreo, trabajo de campo, procesamiento de los datos, análisis e informes parciales o finales) que realizarán y el tiempo que requieren para llevarlas a cabo.

Los investigadores deberán elaborar el cronograma de actividades necesarias para el desarrollo de los métodos planteados en el proyecto y al cumplimiento de sus objetivos.

Presentar el cronograma mes a mes y con la descripción de las actividades. Para aquellos proyectos con duración mayor a 12 meses, recordar que se debe ser preciso en la ejecución anual del presupuesto, es decir qué monto será ejecutado en cada año. NO SE AVALARÁN GASTOS QUE NO HAYAN SIDO CONTEMPLADOS EN EL AÑO EN EL CUAL SE PRESENTÓ EL PRESUPUESTO INICIAL.

En la siguiente tabla describa cada actividad por cada participante del proyecto y determine la fecha de inicio y de finalización. Después de registrada la actividad relacione el resultado que se espera de la misma.

Se debe adjuntar el cronograma completo de las actividades que se realizarán durante la ejecución del proyecto, incluyendo fechas de entrega del primer informe (a la mitad del proyecto), al igual que el informe final con sus respectivos productos entregables. Tener en cuenta en esta programación relacionar los compromisos de obligatorio cumplimiento.

**FORMATO DE PRESENTACIÓN DE PROYECTOS
DE INVESTIGACIÓN**

VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIONES
CORPORACIÓN UNIVERSITARIA REMINGTON

CÓDIGO: IN-FR-01

VERSIÓN: 06

PÁGINA: 21 de 10

Actividad	Fecha inicio	^a Fecha finalización	^b Responsable	^c Producto entregable (si aplica)	^d Presupuesto solicitado
Gestión para el acceso a la información	1/12/16	1/6/17	JFCA, LY, AA, JH y AV	Cartas de autorización	
Informe 1	1/05/17	31/05/17	JFCA, AA	Informe 1	
Consolidación de la red de alianzas para la búsqueda de la información	17/2/17	15/12/17	JFCA, LY, AA y JH, AV	Acuerdo de colaboración interinstitucional	
Recolección de datos	1/12/16	1/6/18	JFCA, LY, AA y JH, EP		
Artículo de revisión	1/02/17	30/11/17	JFCA, LY, AA, JH y AV	Artículo de revisión	
Informe 2	1/11/17	30/11/17	JFCA, AA	Informe 2	
Análisis de la información	1/2/17	1/10/18	JFCA, LY, AA y JH, EM, EP		
Informe 3	01/05/18	31/05/18			
Diseño de la plataforma	17/2/18	1/11/18	JFCA, LY, AA y JH, EM, EP	Página web con la red de información de esclerosis múltiple - RIEM	
Informe final	1/11/18	1/12/18	JFCA, EM	Informe, artículo A1 y ponencia	

^a La fecha de finalización será la fecha de entrega del producto a la Vicerrectoría de investigaciones

^b Se debe incluir estudiantes, asesores, consultores, técnicos y en general todo el personal (tanto interno como externo) que participará en la ejecución del proyecto

^c El entregable puede incluir productos evidenciables que se generarán de la actividad. Ej. Informes, artículos, prototipos, etc.). NO TODAS LAS ACTIVIDADES DEBERÁN ESTAR LIGADAS A UN PRODUCTO.

^d Sólo llenar las actividades que requieren recurso en efectivo para su realización

4. Presupuesto

A continuación encontrará tres tablas resumen correspondiente a recursos frescos o en efectivo, recursos en especie y consolidado. Los investigadores relacionarán en los formatos siguientes, los valores totales correspondientes a los rubros del proyecto. El rubro personal (recursos en especie), corresponde al valor total de las horas de los investigadores del proyecto, teniendo como base el valor hora/investigador definido por la institución.

El presupuesto global del proyecto debe ser acompañado del formato de Excel que hace parte de este instructivo.

Nota: todos los cuadros del presupuesto del proyecto deben estar diligenciados y totalizados

Recursos frescos (en efectivo)

Resumen de recursos frescos (en efectivos) del proyecto de investigación

Rubros		Fuente recurso Uniremington	Año 1	Año 2	Fuente recurso cofinanciado	Total
Personal <i>(Contratada por la CUR)</i>		21600000	0	21600000	0	21600000
Equipos¹		0			0	0
Materiales e insumos		1000000	500000	500000	0	1000000
Servicios técnicos		5500000	500000	5000000	0	5500000
Transporte terrestre		3840000	2000000	1840000	0	3840000
Honorarios capacitación		0			0	0
Refrigerios		960000	480000	480000	0	960000
Viajes²	Alojamiento	1200000	0	1200000	0	1200000
	Manutención	600000	0	600000	0	600000
	Pasajes aéreos	3300000	0	3300000	0	3300000
Software						
Mantenimiento						
Gastos de planteamiento o registro de propiedad intelectual						
Documentación	Suscripciones					
	Libros					
	Información a través de redes					
Material de difusión y promoción de resultados		2000000	0	2000000	0	2.000.000
Otros (discriminar)						
Total		40000000	3480000	36520000	0	40000000

¹Equipos que se requieren comprar para el desarrollo de la investigación (equipos de laboratorio, planta piloto, desarrollo de prototipos, etc.). Nota: se deben incluir todos los gastos relacionados con pago de impuestos tales como IVA, impuestos de importación, retención en la fuente, ICA y otros.

²Viajes: solo se financiará un solo viaje (nacional o internacional) por proyecto aprobado.

Recursos en especie

Resumen de recursos en especie del proyecto de investigación

Rubros	Fuente recurso Uniremington	Fuente recurso cofinanciado	Total
--------	-----------------------------	-----------------------------	-------

Actualizado: 2016-06-13

Personal		52700928	45120000	97820928
Equipos¹				
Materiales e insumos				
Servicios técnicos			3000000	3000000
Transporte terrestre				
Capacitación honorarios				
Refrigerios				
Viajes				
Software				
Mantenimiento				
Gastos de planteamiento o registro de propiedad intelectual				
Documentación	Suscripciones			
	Libros			
	Información a través de redes			
Material de difusión y promoción de resultados				
Otros (discriminar)				
Total		52700928	48120000	108209280

¹Equipos que se requieren para la el desarrollo de la investigación y que son aportados por la Uniremington por contrapartida (equipos de laboratorio, planta piloto, desarrollo de prototipos, etc.). Nota: se deben incluir todos los gastos relacionados con pago de impuestos tales como IVA, impuestos de importación, retención en la fuente, ICA y otros.

Presupuesto consolidado

Total Proyecto	Recursos Uniremington	Recursos de cofinanciación	Total
Efectivo	\$40.000.000	\$0	\$40.000.000
Especie	\$52.700.928	\$48.120.000	\$100.820.928
Total	\$92.700.928	\$48.120.000	\$140.820.928

Para tener en cuenta:

1. Escriba el enlace del URL del CvLAC de cada investigador y coinvestigador participantes del proyecto.
2. Entregar completamente diligenciado el formato **IN-FR-01 Anexo**

John Fredy Castro Álvarez

http://scienti.colciencias.gov.co:8081/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0000290289

Lina Yassin Noreña

Actualizado: 2016-06-13

http://scienti.colciencias.gov.co:8081/cvlac/visualizador/generarCurrículoCv.do?cod_rh=0000239143

Anibal Vicente Arteaga Noriega

http://scienti.colciencias.gov.co:8081/cvlac/visualizador/generarCurrículoCv.do?cod_rh=0000063498

Julieta Henao

http://scienti.colciencias.gov.co:8081/cvlac/visualizador/generarCurrículoCv.do?cod_rh=0000088471

Carlos Andres Villegas Lanau

http://scienti.colciencias.gov.co:8081/cvlac/visualizador/generarCurrículoCv.do?cod_rh=0000240680