

Artículo original

## **Evaluación de diferencias en tiempos de reacción según fármacos en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente**

Evaluation of differences in reaction times according to drugs in relapsing-remitting multiple sclerosis patients

Karen Aracelly Tobar Almendariz<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3397-3509>

Olga Cristina Solis Solis<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2695-1432>

Icler Sisalema Aguilar<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3584-9592>

<sup>1</sup>Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES Ambato). Ecuador.

<sup>2</sup>Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES). Ecuador.

<sup>3</sup>Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES Santo Domingo). Ecuador.

\*Autor para la correspondencia: [ua.karentobar@uniandes.edu.ec](mailto:ua.karentobar@uniandes.edu.ec)

### **RESUMEN**

**Introducción:** La Esclerosis Múltiple es una enfermedad neurológica que afecta la función cognitiva y motora.

**Objetivo:** El objetivo del estudio fue demostrar diferencias en los tiempos de reacción a tres fármacos diferentes en pacientes con Esclerosis Múltiple

Recurrente-Remitente en un hospital de Ecuador.

**Métodos:** Fue un estudio de tipo prospectivo, experimental y analítico desarrollado con 12 pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente, del hospital objeto de estudio. Se empleó la prueba de Friedman con el apoyo del software estadístico SPSS.

**Resultados:** Se observó que, en general, los tiempos de reacción variaron entre estos fármacos, lo que sugirió que la elección del mismo puede influir en la velocidad de reacción de los pacientes. Las comparaciones por pares de los tiempos de reacción revelaron diferencias significativas en los tiempos. La prueba de esfericidad de Mauchly indicó que la matriz de covarianzas de error de las variables se ajustó a la suposición de esfericidad, lo que respaldó la validez del análisis de los efectos del tiempo de reacción en este estudio. Se observaron diferencias de medias significativas en algunas comparaciones por pares.

**Conclusiones:** Los análisis estadísticos revelaron que la hipótesis del estudio se cumplió ya que se encontraron variaciones estadísticamente significativas en los tiempos de reacción en respuesta a los tres medicamentos: Avonex, Gilenya y Tysabri. Estos resultados respaldaron la hipótesis original que planteaba la presencia de diferencias notables en el tiempo de reacción en relación con los fármacos evaluados.

**Palabras clave:** Esclerosis Múltiple; enfermedad neurológica; tiempos de reacción; prueba de Friedman; prueba de esfericidad.

## ABSTRACT

**Introduction:** Multiple Sclerosis is a neurological disease that affects cognitive and motor function.

**Objective:** The objective of the study was to demonstrate differences in reaction times to three different drugs in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis at the Hospital in Ecuador.

**Methods:** It was a prospective, experimental and analytical study developed with 12 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, from the hospital under study. The Friedman test was used with the support of SPSS statistical software.

**Results:** It was observed that, in general, reaction times varied among these drugs, suggesting that the choice of drug may influence patients' reaction speed. Pairwise comparisons of reaction times revealed significant differences in times. Mauchly's test of sphericity indicated that the error covariance matrix of variables conformed to the assumption of sphericity, which supported the validity of the analysis of reaction time effects in this study. Significant mean differences were observed in some pairwise comparisons.

**Conclusions:** Statistical analyses revealed that the study hypothesis was met as statistically significant variations were found in reaction times in response to the three drugs: Avonex, Gilenya and Tysabri. These results supported the original hypothesis which posited the presence of notable differences in reaction time in relation to the drugs evaluated.

**Keywords:** Multiple Sclerosis; neurological disease; reaction times; Friedman test; sphericity test.

Recibido: 10/08/2023

Aceptado: 13/09/2023

## Introducción

Se llevó a cabo este estudio para comparar el tiempo medio de reacción de pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) en respuesta a tres fármacos diferentes que se utilizan en el tratamiento de esta enfermedad. Los fármacos en consideración son:

- Interferón beta-1a (Avonex).
- Fingolimod (Gilenya).
- Natalizumab (Tysabri).

Este tipo de estudio podría ser esencial en el contexto de la EM, una enfermedad neurológica que afecta la función cognitiva y motora. Evaluar el tiempo de reacción en pacientes con EM que reciben diferentes fármacos podría proporcionar información valiosa sobre la eficacia de estos tratamientos en la mejora de la función cognitiva y la calidad de vida de los pacientes.

Los pacientes con EM pueden clasificarse según el avance de la enfermedad en diferentes categorías, que suelen basarse en la gravedad de los síntomas y el curso clínico de la enfermedad. Las categorías más comunes incluyen:

- EM Recurrente-Remitente (EMRR): es el tipo más común de EM. Los pacientes experimentan brotes o recaídas de síntomas neurológicos, seguidos de periodos de remisión parcial o completa. Durante las remisiones, los pacientes pueden recuperarse parcial o completamente de los síntomas.
- EM Secundaria Progresiva (EMSP): en algunos pacientes con EMRR, la enfermedad puede avanzar con el tiempo y convertirse en EMSP. En este caso, los síntomas empeoran progresivamente sin períodos distintos de remisión.
- EM Primaria Progresiva (EMPP): en esta forma de EM, los síntomas

empeoran de manera continua desde el principio, sin la presencia de brotes ni remisiones notables.

- EM Progresiva Recurrente (EMPR): este subtipo es menos común y se caracteriza por un empeoramiento constante de los síntomas con la aparición ocasional de brotes.
- EM Benigna: algunos pacientes con EM pueden experimentar síntomas leves o moderados que no afectan significativamente su calidad de vida y no progresan con el tiempo.

Es importante señalar que la clasificación de la EM puede ser más compleja, ya que algunos pacientes pueden experimentar formas intermedias o atípicas de la enfermedad. Además, la EM es altamente variable y afecta a cada individuo de manera diferente. La clasificación se basa en la observación de los síntomas y el curso clínico a lo largo del tiempo, lo que puede requerir un seguimiento a largo plazo por parte de un neurólogo especializado en EM.

Este estudio se justifica por su relevancia clínica, la necesidad de comprender mejor la influencia de varios medicamentos en los pacientes con EM y la posibilidad de mejorar el tratamiento y la calidad de vida de las personas afectadas por esta enfermedad.

De acuerdo con el marco teórico que se aborda en este estudio, el dolor neuropático central (CNP) y el dolor musculoesquelético (DEM) a menudo coexisten en pacientes con EM, pero existe una falta significativa de información sobre el impacto emocional que esta comorbilidad puede tener.<sup>(1)</sup>

La EM es una enfermedad crónica caracterizada por la desmielinización, y aunque su origen aún no se comprende por completo, varios factores se asocian con un mayor riesgo de desarrollarla. Entre estos factores se encuentra la nutrición, que se ha implicado en el proceso patogénico de la enfermedad. En el contexto de la

nutrición, el ácido docosahexaenoico (DHA), un ácido graso poliinsaturado omega-3 (PUFA n-3), adquiere relevancia como un componente clave en la regulación de la neuroinflamación, siendo considerado una molécula con múltiples funciones.<sup>(2)</sup>

En el contexto de la EM, se observa que después de la invasión del sistema nervioso central por células inmunes periféricas, se desencadena la activación de las células microgliales y los astrocitos residentes. Este proceso conlleva a la desmielinización, que a su vez provoca daño neuronal y pérdida celular. A pesar de esto, aún no se ha logrado una caracterización completa de las señales moleculares en las neuronas responsables de este daño. En el caso de la EM, las células ganglionares de la retina (CGR) que se encuentran en el sistema nervioso central (SNC) son vulnerables a la lesión axonal y a la muerte celular.<sup>(3)</sup>

La situación problemática en este estudio es la falta de comprensión completa de los factores involucrados en la EM, una enfermedad desmielinizante crónica del sistema nervioso central. La EM es una afección compleja y aún no se identifica completamente la etiología y los mecanismos subyacentes que desencadenan la desmielinización y el daño neuronal, así como los medicamentos más efectivos.

Precisamente, el objetivo del estudio es demostrar diferencias en los tiempos de reacción a tres fármacos diferentes en pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente, en pacientes de un hospital en Ecuador.

## Métodos

El análisis de la tipología del estudio reveló que este fue de carácter prospectivo, dado que se planificó la recopilación de datos a futuro, siguiendo a los pacientes a lo largo del tiempo. Asimismo, se catalogó como experimental, ya que se aplicaron diversas opciones de fármacos con el propósito de evaluar su eficacia. En adición,

este estudio se consideró analítico, ya que implicó un minucioso análisis de los datos recopilados con el fin de identificar diferencias significativas en los tiempos de reacción relacionados con cada fármaco para cada paciente. Finalmente, se clasificó como un estudio transversal, ya que la recolección de datos se efectuó en un punto específico en el tiempo, en octubre de 2022, evaluando a los pacientes en ese momento sin un seguimiento a largo plazo.

### **Población de estudio**

La población de estudio consistió en 12 pacientes diagnosticados con EM que recibían atención en un Hospital ubicado en Ecuador. En lo que respecta a los criterios de inclusión, se tuvieron en cuenta varios aspectos, tales como:

- Confirmación diagnóstica de EM, pero específicamente pacientes con EMRR.
- Rango de edad específico, que incluyó a pacientes entre 18 y 60 años.
- Estabilidad clínica durante el período de estudio.
- Consentimiento informado de su disposición para participar en el estudio.

Por otro lado, se aplicaron criterios de exclusión con el objetivo de asegurar la homogeneidad de la muestra. En consecuencia, se excluyeron a aquellos pacientes que:

- Presentaban otras condiciones neurológicas afines.
- Tenían un historial de alergias graves o reacciones adversas a los fármacos de estudio.
- Habían participado previamente en estudios similares que podrían influir en los resultados.

Estos rigurosos criterios de selección se diseñaron para lograr una muestra representativa y coherente, en la que los pacientes compartieran características similares. Esto permitió evaluar de manera más precisa la influencia de los

diferentes fármacos en la EM y sus tiempos de reacción, sin interferencias significativas de otras condiciones o factores que podrían distorsionar los resultados del estudio....

### **Variables de estudio**

En este estudio sobre la influencia de tres fármacos (Avonex, Gilenya y Tysabri) en pacientes con EM y sus tiempos de reacción, se definieron y conceptualizaron las variables siguientes:

- **Tipo de Fármaco (Tratamiento):** esta variable representó la categoría a la que se asignó cada paciente, es decir, el fármaco específico que estaban tomando (Avonex, Gilenya o Tysabri). Se conceptualizó como el tipo de intervención farmacológica que se administró para tratar la EM.
- **Tiempo de Reacción:** esta variable reflejó la medición del tiempo que transcurrió desde la presentación del estímulo visual hasta que el paciente respondiera presionando una tecla. Se midió en segundos y se conceptualizó como la velocidad de respuesta del paciente ante el estímulo visual específico.
- **Edad del paciente:** la edad de cada paciente se consideró una variable de caracterización y se conceptualizó como la edad cronológica del paciente en años.
- **Sexo del paciente:** el sexo del paciente fue otra variable de caracterización. Se conceptualizó como la categoría de género del paciente (masculino o femenino).

Estas variables fueron fundamentales para el estudio, ya que permitieron analizar y comparar los tiempos de reacción de los pacientes en relación con los diferentes fármacos utilizados en el tratamiento de la EM.

### **Procedimiento de estudio**



Este estudio se midió el tiempo de reacción en cuatro momentos diferentes y en tres condiciones distintas (tres fármacos diferentes). La finalidad fue determinar si existían diferencias significativas en las respuestas de los pacientes.

El procedimiento de medición del tiempo de reacción se llevó a cabo de manera rigurosa y estandarizada en un entorno clínico e investigativo. El proceso empleado para medir el tiempo de reacción se detalla a continuación:

1. Preparación de los pacientes: se acondicionó a los pacientes en un entorno tranquilo y bien iluminado, donde se sentaron frente a una pantalla de computadora.
2. Instrucciones claras: se proporcionaron instrucciones precisas a los pacientes sobre la tarea que debían llevar a cabo. Se les indicó que debían presionar una tecla en respuesta a un estímulo específico, en este caso, un cambio de color en la pantalla.
3. Presentación del estímulo: el estímulo se introdujo de manera aleatoria y controlada, representado por un cambio de color en la pantalla.
4. Reacción de los pacientes: Los pacientes debieron responder lo más rápidamente posible al estímulo presionando la tecla designada.
5. Registro del tiempo de reacción: el tiempo transcurrido desde la presentación del estímulo hasta la respuesta de los pacientes se registró con gran precisión en segundos, lo que constituyó el tiempo de reacción.
6. Instrumento de medición: la medición del tiempo de reacción se llevó a cabo mediante un cronómetro electrónico. Los investigadores iniciaron el cronómetro al presentar el estímulo y lo detuvieron cuando los pacientes realizaron su respuesta. La lectura en el cronómetro proporcionó el tiempo de reacción en segundos.
7. Control de condiciones y repetición: se aseguró que las condiciones fueran consistentes y se minimizaron las posibles distracciones durante las

pruebas para garantizar la precisión de los resultados. Además, se realizaron cuatro repeticiones de la prueba para obtener un promedio fiable del tiempo de reacción de cada paciente.

Se empleó Bonferroni como técnica estadística para controlar el error tipo I en las pruebas de hipótesis múltiples. Finalmente, se utilizó la prueba de Friedman, que es una prueba no paramétrica que permitió determinar si existían diferencias significativas entre los tiempos de reacción bajo las tres condiciones de fármacos (Avonex, Gilenya y Tysabri) en los 12 pacientes con EM.

### **Hipótesis del estudio**

La hipótesis de este estudio planteó que existirían diferencias significativas entre los tiempos de reacción bajo las tres condiciones de fármacos (Avonex, Gilenya y Tysabri). Se asumió un nivel de significancia del 5 % (0,05).

### **Consideraciones éticas**

El estudio se llevó a cabo siguiendo estrictamente las consideraciones éticas y los principios de la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes participantes en el estudio, garantizando la confidencialidad de sus datos médicos y personales. Además, se obtuvo la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital objeto de estudio. Se aseguró que la participación en el estudio fuera voluntaria y que no se expusiera a los pacientes a ningún riesgo innecesario. Todas las prácticas se realizaron de acuerdo con los estándares éticos más rigurosos para garantizar la integridad y el bienestar de los participantes.

## **Resultados**

La Tabla 1 presenta los tiempos de reacción en segundos de los 12 pacientes con

EM en respuesta a los tres fármacos diferentes utilizados en el tratamiento: Avonex, Gilenya y Tysabri. Cada fila corresponde a un paciente específico, y las columnas representan los tiempos de reacción de ese paciente con cada uno de los tres fármacos. Los valores en la tabla reflejan la velocidad de respuesta de los pacientes al estímulo visual que se les presentó después de la administración de cada medicamento.

**Tabla 1-** Tiempos de reacción de los pacientes con EM ante los tres fármacos diferentes

Paciente	Tiempo de reacción en segundos		
	Avonex	Gilenya	Tysabri
1	0,45	0,40	0,37
2	0,51	0,48	0,50
3	0,60	0,55	0,56
4	0,52	0,49	0,51
5	0,48	0,47	0,45
6	0,54	0,52	0,53
7	0,58	0,57	0,55
8	0,47	0,45	0,48
9	0,61	0,59	0,60
10	0,53	0,51	0,52
11	0,50	0,48	0,49
12	0,56	0,54	0,57

En la Tabla 1, que muestra los tiempos de reacción de los pacientes con EM ante los tres fármacos diferentes (Avonex, Gilenya y Tysabri), se pueden observar varios aspectos destacados:

- Diferencias en los tiempos de reacción: se aprecia que los tiempos de reacción varían entre los pacientes y en respuesta a los diferentes fármacos. Esto indicó que no todos los pacientes reaccionaron de la misma manera ante los tratamientos.
- Tendencias generales: se observa que, en general, los tiempos de reacción para Avonex tendieron a ser más largos en comparación con Gilenya y Tysabri para la mayoría de los pacientes. Esto sugirió una posible tendencia hacia una respuesta más lenta al fármaco Avonex en este grupo de pacientes con esclerosis múltiple.
- Valores más significativos: los valores más significativos, o sea, aquellos que mostraron diferencias notables entre los fármacos o que se desviaron significativamente de la media, fueron, por ejemplo, el paciente 1 que tuvo un tiempo de reacción de 0,45 segundos con Avonex, mientras que con Gilenya y Tysabri tuvo tiempos de 0,40 y 0,37 segundos, respectivamente. Estos valores destacados indican que, en el caso de este paciente específico, Avonex tuvo un impacto significativo en su tiempo de reacción, lo que podría ser relevante en el contexto de la eficacia y seguridad de ese fármaco para este paciente en particular. Estos resultados resaltan la importancia de analizar detenidamente los datos para identificar casos individuales que puedan tener respuestas inusuales a los tratamientos, ya que esto puede tener implicaciones clínicas significativas.
- Valores cercanos a la media: los pacientes 2, 4, 7 y 8 tuvieron tiempos de reacción muy cercanos a la media en todos los fármacos. Esto indicó que, para estos pacientes, los diferentes tratamientos no influyeron

significativamente en sus tiempos de reacción.

En resumen, los números de la Tabla 1 muestran que existe variabilidad en los tiempos de reacción de los pacientes con EM frente a los tres fármacos. Esta variabilidad es un indicio de que los efectos de los tratamientos en la velocidad de respuesta pueden ser diferentes para cada paciente. El análisis estadístico posterior ayudará a determinar si estas diferencias son estadísticamente significativas y si algún fármaco tiene un impacto más pronunciado en los tiempos de reacción.

La Tabla 2 presenta estadísticos descriptivos de los tiempos de reacción de los 12 pacientes con EM en respuesta a los tres fármacos diferentes: Avonex, Gilenya y Tysabri. Los estadísticos descriptivos incluyen la media y la desviación estándar para cada uno de los fármacos.

**Tabla 2-** Estadísticos descriptivos de los tiempos de reacción para Avonex, Gilenya y Tysabri en los pacientes con EM

Estadísticos descriptivos			
	Media	Desviación Estándar	N
Reacción Avonex	0,5292	0,05107	12
Reacción Gilenya	0,5042	0,05368	12
Reacción Tysabri	0,5108	0,06097	12

En la Tabla 2, se presentan estadísticos descriptivos que resumen los tiempos de reacción promedio (media) y la variabilidad en los tiempos de reacción (desviación estándar) para los tres fármacos: Avonex, Gilenya y Tysabri.

La media representó el tiempo de reacción promedio de los pacientes para cada fármaco. En este caso, se observó que la media mayor fue de 0,5292 segundos correspondiente a Avonex, y la menor 0,5042 segundos correspondiente a Gilenya. La desviación estándar proporcionó información sobre la variabilidad en los tiempos de reacción. Los valores de desviación estándar más bajos indicaron que

los tiempos de reacción tendieron a estar más cerca de la media, mientras que valores más altos indicaron una mayor variabilidad. En este caso, se observó que la variabilidad fue relativamente baja para todos los fármacos, con desviaciones estándar cercanas a 0,05 segundos.

Estos estadísticos descriptivos fueron útiles para comprender la distribución de los tiempos de reacción en la muestra y proporcionaron una visión general de cómo se comparan los fármacos en términos de sus efectos sobre los tiempos de reacción promedio y la variabilidad en los pacientes con EM.

La Tabla 3 resume los resultados de pruebas multivariantes realizadas para evaluar los efectos de los fármacos Avonex, Gilenya y Tysabri en los tiempos de reacción de los 12 pacientes con EM. Se utilizaron diversas estadísticas multivariantes para analizar la relación entre los fármacos y los tiempos de reacción en este diseño intra-sujetos, considerando el factor de tiempo.

**Tabla 3-** Pruebas multivariantes de efectos en los tiempos de reacción para Avonex, Gilenya y Tysabri en los pacientes con EM

Efecto	Valor	F	Sig.	Eta parcial al cuadrado	Potencia observada <sup>c</sup>
Traza de Pillai	0,807	20,959 <sup>b</sup>	0,000	0,807	0,999
Lambda de Wilks	0,193	20,959 <sup>b</sup>	0,000	0,807	0,999
Traza de Hotelling	4,192	20,959 <sup>b</sup>	0,000	0,807	0,999
Raíz mayor de Roy	4,192	20,959 <sup>b</sup>	0,000	0,807	0,999

Los principales resultados de la Tabla 3 fueron:

- Efecto: esta columna identificó el efecto bajo consideración, que es el tiempo de reacción.
- Valores: se presentaron varios estadísticos multivariantes, incluyendo la Traza de Pillai, Lambda de Wilks, Traza de Hotelling y Raíz mayor de Roy.

Estos estadísticos evaluaron si existía una diferencia significativa en los tiempos de reacción entre los tres fármacos.

- F, Sig.: estas columnas proporcionaron información sobre el valor de F, y la significación estadística asociada con cada estadístico multivariante.
- Eta parcial al cuadrado: esta medida cuantificó la proporción de la variabilidad en los tiempos de reacción que puede explicarse por el efecto de los fármacos. En este caso, Eta parcial al cuadrado fue igual a 0,807, lo que sugirió una influencia sustancial de los fármacos en los tiempos de reacción.
- Potencia observada: indicó la probabilidad de detectar un efecto si existía en realidad. En este caso, la potencia observada fue alta, lo que sugirió una mayor capacidad para identificar efectos significativos.

En resumen, los resultados de las pruebas multivariantes indicaron que había una diferencia significativa en los tiempos de reacción en respuesta a los fármacos Avonex, Gilenya y Tysabri en los pacientes con EM. La alta Eta parcial al cuadrado y la potencia observada sugirieron que los fármacos tuvieron un impacto sustancial en los tiempos de reacción de los pacientes.

En la Tabla 4, se presenta la prueba de esfericidad de Mauchly, que evalúa si la matriz de covarianzas de error de los tiempos de reacción con transformación ortonormalizada fue proporcional a una matriz de identidad. La prueba se realizó en el contexto del efecto intra-sujetos relacionado con el tiempo de reacción en pacientes con EM.

**Tabla 4-** Prueba de esfericidad de Mauchly para el efecto Intra-Sujetos del tiempo de reacción en los pacientes con EM

Prueba de esfericidad de Mauchly <sup>a</sup>					
Medida: Reacción					
			gl	Sig.	Épsilon <sup>b</sup>

Efecto intra-sujetos	W de Mauchly	Aprox. Chi-cuadrado			Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Límite inferior
Tiempo	0,597	5,158	2	0,076	0,713	0,789	0,500

Prueba la hipótesis nula de que la matriz de covarianzas de error de las variables dependientes con transformación ortonormalizada es proporcional a una matriz de identidad.

a. Diseño: Intersección

Diseño intra-sujetos: Tiempo

b. Se puede utilizar para ajustar los grados de libertad para las pruebas promedio de significación. Las pruebas corregidas se visualizan en la tabla de pruebas de efectos intra-sujetos.

De la Tabla 4 se pueden destacar los aspectos siguientes:

- Efecto intra-sujetos: se refirió al efecto de la variable de tiempo en los tiempos de reacción de los pacientes.
- W de Mauchly: fue una estadística que evaluó la esfericidad de la matriz de covarianzas. En este caso, el valor de W de Mauchly fue 0,597.
- Aprox. Chi-cuadrado, gl, Sig.: estos valores indicaron la aproximación de la estadística de chi-cuadrado y los grados de libertad asociados con la prueba de esfericidad. La significación estadística de la prueba se evaluó mediante el valor de significancia que en este caso fue 0,076, por lo que se cumplió el requisito de esfericidad, al ser mayor que 0,05.
- Épsilon: representó los valores de corrección de esfericidad, incluyendo Greenhouse-Geisser, Huynh-Feldt y el límite inferior. Estos valores ajustaron los grados de libertad para las pruebas promedio de significación.

La prueba de esfericidad de Mauchly fue importante en el contexto de análisis multivariantes, ya que evaluó si las suposiciones sobre la covarianza de las variables dependientes se cumplían. Un valor de p significativamente mayor que 0,05 en la prueba de esfericidad de Mauchly sugiere que la matriz de covarianzas esférica no se ha visto violada, lo que es consistente con el principio de esfericidad. En este caso, el valor de p de 0,076 fue mayor que 0,05, lo que indicó que no había evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula de que la matriz de covarianzas



era proporcional a una matriz de identidad.

Por lo tanto, no se pudo concluir que la esfericidad se había violado en los datos, y el análisis de los efectos del tiempo de reacción pudo proceder asumiendo que se cumplía el principio de esfericidad en este contexto.

La Tabla 5 presenta las comparaciones por pares de los tiempos de reacción en pacientes con esclerosis múltiple, en función de diferentes tiempos (I y J). Se analiza la diferencia de medias entre los tiempos, el error estándar de la diferencia, la significancia estadística y los intervalos de confianza del 95% para cada comparación.

**Tabla 5-** Comparaciones por pares de los Tiempos de Reacción en los pacientes con EM.

Comparaciones por parejas						
Medida: Reacción						
(I) Tiempo	(J) Tiempo	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig. <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza para diferencia <sup>b</sup>	
					Límite inferior	Límite superior
1	2	0,025*	0,004	0,000	0,014	0,036
	3	0,018	0,007	0,074	-0,002	0,038
2	1	-0,025*	0,004	0,000	-0,036	-0,014
	3	-0,007	0,006	0,797	-0,023	0,009
3	1	-0,018	0,007	0,074	-0,038	0,002
	2	0,007	0,006	0,797	-0,009	0,023

Se basa en medias marginales estimadas.

\*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05.

b. Ajuste para varias comparaciones: Bonferroni.

La Tabla 5 muestra las comparaciones de medias entre diferentes tiempos (I y J) en los tiempos de reacción de los pacientes con EM.

Las diferencias de medias se expresaron en segundos, y se presentaron tanto las diferencias positivas como las negativas.

La columna "Sig." indicó la significancia estadística de las diferencias de medias.

Los asteriscos (\*) señalaron las diferencias de medias significativas a un nivel de significación del 0,05.

Los intervalos de confianza del 95 % proporcionaron un rango de valores dentro del cual se esperaba que estuviera la verdadera diferencia de medias.

El ajuste para múltiples comparaciones se realizó utilizando el método Bonferroni, que controla el error tipo I cuando se realizan múltiples pruebas de comparación. Esto se indicó en la última línea de la tabla.

En resumen, la Tabla 5 mostró las diferencias significativas en los tiempos de reacción entre diferentes momentos (I y J) en los pacientes con EM. Los valores significativos indicaron que existían diferencias estadísticamente importantes en los tiempos de reacción entre estos momentos específicos, lo que puede tener implicaciones clínicas en el contexto de la esclerosis múltiple.

La Tabla 6 muestra los rangos promedio de los tiempos de reacción para los tres fármacos (Avonex, Gilenya y Tysabri) en los 12 pacientes con EM. Estos rangos proporcionan información sobre cómo se comparan los tiempos de reacción en términos de su posición relativa.

**Tabla 6-** Rangos promedio de Tiempos de Reacción para Avonex, Gilenya y Tysabri.

Rangos	
	Rango promedio
Reacción Avonex	2,83
Reacción Gilenya	1,25
Reacción Tysabri	1,92

En la Tabla 6, se observa que el fármaco Avonex tuvo un rango promedio de 2,83, lo que sugirió que, en promedio, los tiempos de reacción fueron más altos en comparación con Gilenya y Tysabri. Gilenya tuvo un rango promedio de 1,25, indicando que, en promedio, los tiempos de reacción fueron más bajos. Por último,

Tysabri presentó un rango promedio de 1,92. Estos rangos ofrecieron una perspectiva de cómo se distribuyeron los tiempos de reacción en relación con los diferentes fármacos en el estudio.

Finalmente, la Tabla 7 presenta los resultados de la prueba de Friedman, una prueba no paramétrica utilizada para determinar si existen diferencias significativas entre los tiempos de reacción bajo las tres condiciones de fármacos (Avonex, Gilenya y Tysabri) en los 12 pacientes con EM.

**Tabla 7-** Resultados de la prueba de Friedman para comparar los tiempos de reacción con Avonex, Gilenya y Tysabri

Estadísticos de prueba <sup>a</sup>	
N	12
Chi-cuadrado	15,167
gl	2
Significación asintótica	0,001

a. Prueba de Friedman.

La Tabla 7 mostró que la prueba de Friedman produjo un valor de Chi-cuadrado de 15,167 con 2 grados de libertad, y la significación asintótica fue de 0,001. Esto indicó que hubo diferencias significativas en los tiempos de reacción entre los tres fármacos. En otras palabras, los tiempos de reacción variaron en función del fármaco administrado, y esta variación no se debió al azar. Estos resultados respaldan la idea de que los fármacos Avonex, Gilenya y Tysabri tuvieron un impacto significativo en los tiempos de reacción de los pacientes con EM en este estudio.

## Discusión

Este estudio se justifica porque la EM es una enfermedad crónica que afecta el

sistema nervioso central y puede dar lugar a una amplia gama de síntomas neurológicos. El tiempo de reacción es una medida importante de la función neurológica y puede verse afectado en pacientes con EM. Comprender cómo diferentes medicamentos, en este caso, Avonex, Gilenya y Tysabri, pueden influir en el tiempo de reacción es relevante desde el punto de vista clínico, ya que podría ayudar a los profesionales de la salud a tomar decisiones informadas sobre el tratamiento de la EM.

Además, cada paciente con EM es único, y la respuesta a los tratamientos puede variar considerablemente. Identificar qué medicamento podría ser más beneficioso para un paciente en función de su tiempo de reacción podría permitir una mayor personalización del tratamiento, mejorando así la calidad de vida de los pacientes.

La investigación en EM es fundamental para mejorar el manejo de la enfermedad y encontrar tratamientos más efectivos. Este estudio contribuye al cuerpo de conocimientos sobre la EM y puede sentar las bases para investigaciones futuras.

En este estudio, se emplean diversas herramientas estadísticas para analizar los datos que se recopilan sobre los tiempos de reacción en pacientes con EM bajo tres condiciones de fármacos (Avonex, Gilenya y Tysabri). Se utilizan estadísticos descriptivos, como medias y desviaciones estándar, para resumir y caracterizar los datos y se realizan comparaciones por pares para identificar diferencias significativas en los tiempos de reacción entre los diferentes momentos y fármacos.

Además, se lleva a cabo un análisis multivariante para evaluar la influencia combinada de múltiples factores en los tiempos de reacción. También se verifica la esfericidad de la matriz de covarianzas para garantizar la validez de los análisis. Igualmente, se aplica el ajuste de Bonferroni para controlar el error tipo I en las comparaciones múltiples. Estas herramientas estadísticas permiten obtener

información detallada sobre cómo los fármacos afectan los tiempos de reacción en pacientes con EM. Finalmente, se utiliza la prueba de Friedman, que es una prueba no paramétrica que permite determinar si existían diferencias significativas entre los tiempos de reacción bajo los tres fármacos.

Con base en los resultados que se presentan en las cinco tablas y el análisis que de ellas se realizan, se pueden extraer las conclusiones generales siguientes de este estudio:

- **Comparación de Tiempos de Reacción:** los tiempos de reacción se miden en pacientes con EM bajo tres condiciones diferentes: Avonex, Gilenya y Tysabri. Se observa que, en general, los tiempos de reacción varían entre estos fármacos, lo que sugiere que la elección del mismo puede influir en la velocidad de reacción de los pacientes.
- **Diferencias por pares:** las comparaciones por pares de los tiempos de reacción revelan diferencias significativas en los tiempos de reacción entre algunos momentos específicos. Esto indica que la elección de un fármaco específico puede tener un impacto en la velocidad de reacción de los pacientes, y estas diferencias son clínicamente relevantes.
- **Esfericidad de la Matriz de Covarianzas:** la prueba de esfericidad de Mauchly indica que la matriz de covarianzas de error de las variables dependientes se ajusta a la suposición de esfericidad, lo que respalda la validez del análisis de los efectos del tiempo de reacción en este estudio.
- **Significancia estadística:** se observan diferencias de medias significativas en algunas comparaciones por pares. Estas diferencias sugieren que la elección del fármaco es un factor importante a considerar en la velocidad de reacción de los pacientes con esclerosis múltiple.
- **Ajuste para múltiples comparaciones:** se realiza un ajuste para múltiples comparaciones utilizando el método Bonferroni, lo que contribuye a

controlar el error tipo I en el análisis.

Los autores consideran que la hipótesis del estudio se cumple, ya que se encuentran diferencias significativas en los tiempos de reacción entre las tres condiciones de fármacos. Los análisis estadísticos revelan variaciones estadísticamente significativas en los tiempos de reacción en respuesta a los diferentes medicamentos que se utilizan en el estudio. Estos resultados respaldan la hipótesis original que planteaba la presencia de diferencias notables en el tiempo de reacción en relación con los fármacos evaluados.

Es importante indicar que los tiempos de respuesta típicos a estímulos visuales en pacientes con EM pueden variar según el grado de afectación de la enfermedad y otros factores personales. En términos generales, se considera que un tiempo de respuesta normal se encuentra dentro de un rango de 200-300 milisegundos. Sin embargo, en el estudio actual, los tiempos de respuesta oscilan entre 370 milisegundos (0,37 segundos) y 610 milisegundos (0,61 segundos), lo que indica que estos tiempos son ligeramente más largos de lo que los autores esperan.

Numerosas personas que padecen EM expresan un interés en comprender cómo las modificaciones en su comportamiento en relación a la salud, como adaptaciones en la alimentación, incremento de la actividad física y una mejor gestión del estrés, pueden influir positivamente en el control de su enfermedad. Investigaciones previas evidencian que ciertos ajustes en el comportamiento de salud pueden contribuir a mejorar la calidad de vida, reducir la fatiga y generar otros beneficios en pacientes con EM. Las aplicaciones de salud digital pueden ser una herramienta adecuada para brindar intervenciones conductuales de salud relevantes, en virtud de su accesibilidad y flexibilidad.<sup>(4)</sup>

En cuanto a la temática de la salud digital, así como otras áreas como la neutrosfía aplicada a investigaciones científicas, se destacan importantes

investigaciones recientes relacionadas con temas como la obesidad, la medicina intercultural y las emergencias de salud.<sup>(5,6,7)</sup> Los autores de este estudio subrayan el significativo valor práctico de estos hallazgos, lo que sugiere su pertinencia para futuras investigaciones dentro del ámbito de la EM y áreas afines.

La variabilidad del deterioro neurológico en pacientes con EM plantea desafíos a la hora de cuantificar su evolución a lo largo del tiempo. A pesar de que el Consorcio de Evaluación de Resultados de la EM establece medidas que son sensibles, económicas, clínicamente relevantes y capaces de proporcionar resultados consistentes en distintos sistemas funcionales, estas aún no se incorporan ampliamente en la atención clínica de rutina debido a limitaciones que se relacionan con la disponibilidad de tiempo y la capacitación.<sup>(8)</sup>

La EM es un trastorno autoinmune crónico que impacta el sistema nervioso central, dando lugar a una variedad de síntomas, como la debilidad muscular, espasticidad y fatiga, con consecuencias a largo plazo en el sistema musculoesquelético. Sin embargo, en los últimos años, los exotrajes emergen como una solución innovadora para brindar apoyo a las personas que padecen EM en su vida cotidiana. Estos dispositivos robóticos portátiles, que son ligeros y asequibles, ganan sistemáticamente una enorme popularidad.<sup>(9)</sup>

La fatiga se posiciona como uno de los síntomas más debilitantes que experimentan los pacientes con EM, afectando a más del 80 % de las personas a lo largo del curso de la enfermedad. Sin embargo, su naturaleza se caracteriza por su complejidad multifacética, lo que convierte el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento en un desafío significativo en el ámbito clínico. En los últimos años, surgen herramientas digitales de apoyo destinadas a mejorar la atención de las personas que padecen EM. Estas herramientas no solo abarcan aplicaciones para dispositivos móviles como teléfonos inteligentes o tabletas, sino también

dispositivos portátiles e innovadoras técnicas, como la realidad virtual.<sup>(10)</sup>

Por su parte, los datos que se relacionan con la actividad motora obtenidos a través de un acelerómetro podrían servir como una manera precisa y fiable de evaluar la limitación motora en individuos que sufren de EM.<sup>(11)</sup>

Es especialmente relevante en estos tiempos en los que la rápida propagación de la pandemia COVID-19 representa una amenaza para todos los países,<sup>(12)</sup> que un estudio que se publica en 2022 halla que los pacientes con EM que son vacunados con Sputnik V o AstraZeneca contra el SARS-CoV-2 generan una respuesta inmunológica similar, independientemente de la vacuna utilizada.<sup>(13)</sup>

Respecto al fármaco Interferón beta-1a (Avonex), que se emplea en este estudio, puede indicarse que no hay suficiente investigación bien controlada en los Estados Unidos acerca del uso de interferón beta-1a intramuscular en mujeres embarazadas que tienen EM. No obstante, en la región bajo la jurisdicción de la Agencia Europea de Medicamentos, es posible considerar la utilización de formulaciones de interferón beta durante el embarazo si es médicamente necesario.<sup>(14)</sup>

Por su parte, respecto al fármaco Fingolimod (Gilenya), puede señalarse que los individuos que padecen EM enfrentan un mayor riesgo de contraer infecciones tanto leves como graves en comparación con aquellos que no tienen esta enfermedad. El riesgo de infecciones leves aumenta de manera similar cuando se emplearon Rituximab y Fingolimod, mientras que el riesgo de infecciones graves se incrementa con el uso de Rituximab y Natalizumab en comparación con la terapia con IFN/GLAT, que es una combinación de interferón beta y acetato de glatiramer utilizada para tratar la EM.<sup>(15)</sup>

Finalmente, respecto al fármaco Natalizumab (Tysabri), puede indicarse que a pesar de que es un tratamiento eficaz para la EM, se relaciona con un aumento en



el riesgo de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva.<sup>(16)</sup>

### **Limitaciones del estudio**

Los autores consideran que una limitación del estudio fue la no utilización de un software de medición de tiempo que mostrara el estímulo y registrara el tiempo de reacción automáticamente tan pronto como los pacientes respondieran.

La utilización de un software de medición de tiempo automatizado que muestre el estímulo y registre el tiempo de reacción en segundos podría haber proporcionado una mayor precisión y reducido el potencial error humano en la medición. Este tipo de software es capaz de registrar tiempos de reacción con una exactitud muy alta y minimizaría la variabilidad en la recopilación de datos. Es una recomendación válida para futuros estudios con el objetivo de mejorar la calidad de las mediciones de tiempo.

### **Conclusiones**

En este estudio de tipo prospectivo, experimental y analítico desarrollado con 12 pacientes con EM Recurrente-Remitente, en Ecuador, se observó que, en general, los tiempos de reacción variaron entre estos fármacos, lo que sugirió que la elección del mismo puede influir en la velocidad de reacción de los pacientes.

Los análisis estadísticos revelaron que la hipótesis del estudio se cumplió, ya que las comparaciones por pares de los tiempos de reacción revelaron diferencias significativas.

Estos hallazgos subrayan la importancia de considerar los efectos de los diferentes fármacos en la función cognitiva y la toma de decisiones clínicas en pacientes con EM.

En conclusión, este estudio reveló que la elección del fármaco (en este caso, Avonex, Gilenya o Tysabri) puede influir en los tiempos de reacción en pacientes

con EM. La selección adecuada del fármaco podría ser un factor importante para optimizar la función cognitiva y la velocidad de reacción en estos pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Rivel M, Achiron A, Stern Y, Zeilig G, Defrin R. Emotional burden among MS patients: associations between specific chronic pain diagnoses and psychological features. *J Neurol*. 2023. <https://doi: 10.1007/s00415-023-12048-8>.
2. Muñoz-Jurado A, Escribano BM, Galván A, Valdelvira ME, Caballero-Villarraso J, Giraldo AI, et al. Neuroprotective and antioxidant effects of Docosahexaenoic acid (DHA) in an experimental model of Multiple Sclerosis. *J Nutr Biochem*. 2023;109497. <https://doi: 10.1016/j.jnutbio.2023.109497>.
3. Drake SS, Mohammadnia A, Heale K, Groh AMR, Hua EM, Zaman A, et al. Cellular rejuvenation protects neurons from inflammation mediated cell death. *bioRxiv* [Preprint]. 2023:2023.09.30.560301. <https://doi: 10.1101/2023.09.30.560301>.
4. Kutzinski M, Krause N, Riemann-Lorenz K, Meyer B, Heesen C. Acceptability of a digital health application to empower persons with multiple sclerosis with moderate to severe disability: single-arm prospective pilot study. *BMC Neurol*. 2023;23(1):382. <https://doi: 10.1186/s12883-023-03434-w>.
5. Llerena Cepeda ML, Prado Quilambaque JV, Núñez Quispe AM, Mejía Álvarez ET, Ramírez Pérez JF. "Hermeneutical Analysis of the Determinants of Obesity using Neutrosophic Cognitive Maps." *Neutrosophic Sets and Systems*. 2021; 44(1): 11. Disponible en: [https://digitalrepository.unm.edu/nss\\_journal/vol44/iss1/11](https://digitalrepository.unm.edu/nss_journal/vol44/iss1/11)
6. González Chico MG, Hernández Bandera N, Herrera Lazo S, Laica Sailema N. Assessment of the Relevance of Intercultural Medical Care. *Neutrosophic*

sampling. *Neutrosophic Sets and Systems*. 2021;44(1). Disponible en:

[https://digitalrepository.unm.edu/nss\\_journal/vol44/iss1/46](https://digitalrepository.unm.edu/nss_journal/vol44/iss1/46)

7. Álvarez Gómez ME, Méndez Cabrita M, Coka Flores DF, Rodríguez Reyes CG.

Neutrosociology for Analyzing Public Procurement in Ecuador around the Health Emergency. *Neutrosophic Sets and Systems*. 2021;44(1). Disponible en:

[https://digitalrepository.unm.edu/nss\\_journal/vol44/iss1/37](https://digitalrepository.unm.edu/nss_journal/vol44/iss1/37)

8. Arenas-Vargas LE, López-Reyes L, Cárdenas-Robledo S. Multiple sclerosis functional tests and their comparability with self-administered values: A pilot study. *Biomedica*. 2023 Sep 30;43(3):406-417. <https://doi:10.7705/biomedica.6873>.

9. Lotti N, Missiroli F, Galofaro E, Tricomi E, Di Domenico D, Semprini M, et al. Soft Robotics to Enhance Upper Limb Endurance in Individuals with Multiple Sclerosis. *Soft Robot*. 2023. <https://doi:10.1089/soro.2023.0024>.

10. Pinarello C, Elmers J, Inojosa H, Beste C, Ziemssen T. Management of multiple sclerosis fatigue in the digital age: from assessment to treatment. *Front Neurosci*. 2023;17:1231321. <https://doi:10.3389/fnins.2023.1231321>.

11. Abbadessa G, Lavorgna L, Miele G, Mignone A, Signoriello E, Lus G, et al. Assessment of Multiple Sclerosis Disability Progression Using a Wearable Biosensor: A Pilot Study. *J Clin Med*. 2021 Mar 10;10(6):1160. <https://doi:10.3390/jcm10061160>.

12. Vega Falcón V, Castro Sánchez F de J, Sánchez Martínez B. Relación del Índice de Riesgo de Covid-19 por países con el impacto real de la pandemia. *Universidad y Sociedad* [Internet]. 29sep.2021 [citado 24oct.2023];13(S2):74-3. Available from: <https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/2286>

13. Rojas JI, Alonso R, Cabrera M, Carnero Contentti E, Cristiano E, Deri N, et al.

Serological response to SARS-CoV-2 vaccines in patients with multiple sclerosis in Argentina. *Medicina (B Aires)*. 2023;83(3):358-365.

14. Weinstock-Guttman B, Ross AP, Planton J, White K, Pandhi A, Greco A, et al. Analysis of Pregnancy Outcomes Following Exposure to Intramuscular Interferon Beta-1a: The AVONEX® Pregnancy Exposure Registry. *Drugs Real World Outcomes*. 2023. [https://doi: 10.1007/s40801-023-00384-0](https://doi:10.1007/s40801-023-00384-0).

15. Langer-Gould AM, Smith JB, Gonzales EG, Piehl F, Li BH. Multiple Sclerosis, Disease-Modifying Therapies, and Infections. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023;10(6):e200164. [https://doi: 10.1212/NXI.0000000000200164](https://doi:10.1212/NXI.0000000000200164).

16. Khatri BO, Olapo T, Beals S, Lindman E, Perea T, Van Zealand P, Metzger RR. Lessons learned after 20 years of real-world experience with natalizumab. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;10;80:105048. [https://doi: 10.1016/j.msard.2023.105048](https://doi:10.1016/j.msard.2023.105048).