

Esclerosis múltiple: caracterización del fenotipo progresivo y remitente-recurrente con aprendizaje automático

Multiple sclerosis: characterization of the progressive and relapsing-remitting phenotype with machine learning

Alberto Guevara-Tirado 

Facultad de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

Resumen

Antecedentes: El uso de algoritmos de aprendizaje supervisado puede contribuir a construir modelos de clasificación y predicción eficientes en torno al fenotipo de esclerosis múltiple (EM). **Objetivo:** Identificar y caracterizar los factores asociados a los fenotipos de esclerosis múltiple primaria progresiva y remitente-recurrente utilizando un modelo de aprendizaje automático, basado en árboles de decisión. **Método:** Estudio analítico y transversal de una fuente secundaria, las variables fueron fenotipo, edad, sexo, glucocorticoides, consumo de cigarro, terapia modificadora. Se utilizó el árbol de decisiones mediante detector de interacciones automáticas de chi-cuadrado y regresión logística binaria. **Resultados:** El árbol clasificó correctamente (87%) como características asociadas a EM primaria progresiva (EMPP) a pacientes con antecedentes tabáquicos entre 51 a 70 años. En EM remitente recurrente (EMRR), el grupo con mayor asociación fue el de mujeres entre 18 a 50 años. Al incluir medicamentos modificadores de la enfermedad (pronósticos correctos: 89.70%), los grupos asociados a EMPP fueron antecedentes de fumar, tratados con teriflunomida, rituximab, glatiramero y ocrelizumab de entre 51 a 70 años, hombres entre 18 a 50 años con ocrelizumab y rituximab. Para EMRR, fueron mujeres de 18 a 50 años con ocrelizumab, rituximab. Pacientes de 18 a 50 años con dimetil fumarato, teriflunomida, interferón, glatiramero, fingolimod, natalizumab, cladribina y alemtuzumab. **Conclusiones:** El aprendizaje automático mediante arboles de decisión con datos de fácil acceso es eficiente en la clasificación rápida de factores personales y perfiles farmacológicos asociados a EMRR y EMPP. Asimismo, el antecedente tabáquico es un predictor de EMPP. El árbol de decisión podría ayudar a neurólogos y epidemiólogos proporcionando información adicional para tomar decisiones clínicas, terapéuticas y epidemiológicas.

Palabras clave: Esclerosis múltiple recurrente-remitente. Esclerosis múltiple crónica progresiva. Características de la población. Aprendizaje automático supervisado. Toma de decisiones asistida por computador.

Abstract

Background: Supervised learning algorithms can contribute to building efficient classification and prediction models around the multiple sclerosis (MS) phenotype. **Objective:** To identify and characterize the factors associated with primary progressive and relapsing-remitting multiple sclerosis phenotypes using a machine learning model, based on decision trees. **Method:** This was an analytical and cross-sectional study from a secondary source. The variables were phenotype, age, sex, glucocorticoids, cigarette consumption, and modifying therapy. The decision tree was used using the chi-square automatic interaction detector and binary logistic regression. **Results:** The tree correctly classified (87%) patients with a

Correspondencia:

Alberto Guevara-Tirado
E-mail: albertoguevara1986@gmail.com

Fecha de recepción: 12-11-2024
Fecha de aceptación: 13-11-2024
DOI: 10.24875/ANC.M24000028

Disponible en línea: 27-02-2025
Arch Neurocién (Mex). 2025;30(2):57-64
www.archivosdeneurociencias.mx

2954-4122 / © 2024 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

smoking history between 51 and 70 years of age as characteristics associated with primary progressive MS (PPMS). In relapsing remitting MS (RRMS), the group with the greatest association was women between 18 and 50 years old. When including disease-modifying medications (correct prognoses: 89.70%), the groups associated with PPMS were history of smoking, treated with teriflunomide, rituximab, glatiramer and ocrelizumab between 51 and 70 years old, men between 18 and 50 years old with ocrelizumab and rituximab. For RRMS, they were women 18 to 50 years old with ocrelizumab and rituximab. Patients aged 18 to 50 years with dimethyl fumarate, teriflunomide, interferon, glatiramer, fingolimod, natalizumab, cladribine, and alemtuzumab. **Conclusions:** Machine learning using decision trees with easily accessible data is efficient in rapidly classifying personal factors and pharmacological profiles associated with RRMS and PPMS. Likewise, smoking history is a predictor of PPMS. The decision tree could help neurologists and epidemiologists by providing additional information to make clinical, therapeutic, and epidemiological decisions.

Keywords: Relapsing-remitting multiple sclerosis. Chronic progressive multiple sclerosis. Population characteristics. Supervised machine learning. Computer-assisted decision making.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune de causa desconocida, posiblemente por exposición temprana a un agente desconocido (posiblemente un retrovirus o herpesvirus)¹, en la cual podrían confluir factores genéticos y, principalmente, ambientales². Se caracteriza por la destrucción de la vaina de mielina del sistema nervioso y médula espinal, que afecta a la transmisión de señales, y disfunción mitocondrial en células gliales y neuronas³, que se manifiesta como alteraciones autonómicas, visuales, motores y sensoriales, entre ellas, pérdida de visión, dolor oftálmico, debilidad muscular, alteraciones en la sensibilidad y coordinación, disfagia, disartria e incontinencia urinaria⁴. La enfermedad adopta diferentes fenotipos, siendo los más comunes el remitente-recurrente (EMRR) (ataques aislados) y el progresivo (daño acumulativo), el cual puede ser primario (EMPP) o secundario (EMSP)⁵.

Afecta aproximadamente a 2.80 millones de personas mundialmente⁶, aunque su incidencia no es uniforme, variando entre diferentes regiones y poblaciones⁷. Por ello el uso de sistemas de aprendizaje automático supervisado, como el árbol de decisiones mediante detector automático de interacciones de chi-cuadrado (CHAID), el cual es una herramienta que encuentra patrones en datos que tienen muchas variables categóricas o numéricas, crea segmentos y luego presenta los datos en una representación visual para predicción y clasificación, podría permitir determinar y clasificar características más próximas al fenotipo remitente-recurrente o progresivo en poblaciones de pacientes con EM en función de características de fácil acceso en historias clínicas o entrevistas con el paciente, facilitando rápidamente la toma de decisiones clínicas y preventivas según el perfil epidemiológico de cada

población. En ese sentido, se ha explorado este algoritmo en el campo de la neurología, en la cual el árbol CHAID fue empleado por Bombois et al. para la clasificación y predicción de enfermedad de Alzheimer (EA) mediante biomarcadores como el péptido amiloide A β 1-42, tau total (t-tau) y tau fosforilada en Thr181 (p-tau), hallando una alta sensibilidad para diagnóstico de EA⁸, lo que muestra el potencial del desarrollo de árboles de decisión para generar modelos de clasificación y predicción para otros tipos de enfermedades neurológicas. Por ello, el objetivo de esta investigación fue determinar la capacidad del aprendizaje automático basado en arboles de decisión para la caracterización del fenotipo remitente y progresivo de una población de pacientes con EM.

Método

Diseño y población de estudio

Estudio analítico y transversal, proveniente de una base de datos secundaria del repositorio Physionet (<https://physionet.org/content/patient-level-data-covid-ms/1.0.1/>)⁹. La base de datos secundaria se llama *Patient-level dataset to study the effect of COVID-19 in people with multiple sclerosis* (en español: Conjunto de datos a nivel de paciente para estudiar el efecto de COVID-19 en personas con esclerosis múltiple), publicada el año 2024 (<https://www.nature.com/articles/s41597-024-02978-x>)¹⁰, la cual fue una base de datos internacional cuyo objetivo fue determinar la influencia de los medicamentos modificadores de la enfermedad sobre la enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19). En ella, los pacientes, desidentificados de nombre, edad y nacionalidad, consignaron información sobre su enfermedad y antecedentes personales. Si bien el total de la población de la base de datos fue de 1,141

pacientes con EM, se excluyó a los pacientes que fueron diagnosticados con COVID-19, así como aquellos con datos incompletos, por lo que el total de pacientes incluidos en esta investigación fue de 1,010.

Variables y mediciones

Las variables fueron: fenotipo de EM (variable dicotómica) dividido en: EMRR y progresivo, que incluyó al primario progresivo (EMPP) y el secundario (EMSP). Grupo etario, dicotomizado en 18 a 50 años y 51 años o más (consignado en la base de datos secundaria). Sexo (mujer y hombre). Uso de terapia modificadora de la enfermedad, dicotomizado en sí y no. Uso actual de glucocorticoides, dicotomizado en sí y no. Antecedente de fumar, dicotomizado en sí (si el paciente fuma o ha fumado antes) y no (si nunca ha fumado). Fármacos modificadores de la enfermedad, referido como el tratamiento usado por el paciente, que incluyó alguno de los siguientes fármacos: dimetilfumarato, fingolimod, interferón, ocrelizumab, natalizumab, glatiramer, teriflunomida, cladribina, rituximab y alemtuzumab.

Análisis estadístico

Se usaron tablas para la estadística descriptiva, frecuencias absolutas y relativas, así como el aprendizaje supervisado de redes neuronales mediante árbol CHAID, que es un algoritmo de árbol multidireccional, que produce segmentos y perfiles¹¹. En cada paso, elige la variable predictora independiente con la mayor interacción con la dependiente¹². Se eligen los nodos principales según el mayor valor de chi-cuadrado, descendiendo hasta el nodo terminal, obteniendo variables con la mayor interacción con la variable dependiente. También se utilizó el análisis multivariante mediante regresión logística binaria, con el fin de comparar si ambos modelos generan predictores similares o si existen diferencias en la cantidad de variables con asociación estadísticamente significativa. El análisis y procesamiento, incluyendo el uso de métodos de aprendizaje automático, se realizó por medio del programa SPSS v. 25™.

Consideraciones éticas

La base de datos fue puesta a disposición por sus autores junto al artículo en la base de datos Physionet, que publica datos bajo licencia de dominio público Creative Commons (CC0)¹³, y no admite la publicación de datos confidenciales.

Tabla 1. Características de la población estudiada (n = 1,010)

	Recuento	Porcentaje
Fenotipo EM Progresiva Recurrente-remitente	104	9.11
Sexo Mujer Hombre	906	79.40
Edad 18 a 50 años 51 a 70 años	800	79.23
Terapia modificadora de la enfermedad actual Sí No	210	20.77
Uso actual de glucocorticoides Sí No	782	77.39
Antecedente de fumar Sí No	228	22.61

EM: esclerosis múltiple.

Resultados

Del total de casos (n = 1,010), el fenotipo más frecuente fue el recurrente remitente (79.40%). Hubo un mayor porcentaje de mujeres (79.23%), de pacientes de 18 a 50 años (77.39%) y de uso actual de terapia modificadora de la enfermedad (77.13%). La mayoría de los pacientes no está usando glucocorticoides como parte del tratamiento (89.66%). Asimismo, el 43.38% de los pacientes refirió tener antecedentes de consumo de cigarrillos actual o pasado (Tabla 1).

Los fármacos más utilizados en EM progresiva en esta población de pacientes fueron el ocrelizumab (48.50%) y la teriflunomida (15.20%). En EMRR fueron el dimetilfumarato (20.90%) y el fingolimod (17.70%). La relación entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$) (Tabla 2).

Al incluir el tratamiento con glucocorticoides y con diferentes tipos de terapias modificadoras de la enfermedad, el fenotipo progresivo fue más frecuente en pacientes principalmente de 51 a 70 años con antecedentes de fumar, en tratamiento con teriflunomida, rituximab, glatiramer y ocrelizumab. Otro grupo relevante asociado al fenotipo progresivo fue el compuesto por pacientes hombres entre 18 a 50 años en tratamiento con ocrelizumab y rituximab. Para la EMRR se observó un grupo compuesto por mujeres de 18 a 50 años en tratamiento con ocrelizumab y

Tabla 2. Fármacos modificadores de la enfermedad, utilizados en pacientes con EM progresiva y EMRR

Fármacos modificadores de la enfermedad	EM progresiva	EMRR	Total
Dimetilfumarato	2 (6.10%)	124 (20.90%)	126 (20.20%)
Fingolimod	2 (6.10%)	105 (17.70%)	107 (17.10%)
Interferón	2 (6.10%)	75 (12.70%)	77 (12.30%)
Ocrelizumab	16 (48.50%)	62 (10.50%)	78 (12.50%)
Natalizumab	2 (6.10%)	57 (9.60%)	59 (9.40%)
Glatiramero	1 (3%)	56 (9.50%)	57 (9.10%)
Teriflunomida	5 (15.20%)	55 (9.30%)	60 (9.60%)
Cladribina	0 (0%)	34 (5.70%)	34 (5.40%)
Rituximab	3 (9.10%)	11 (1.90%)	14 (2.20%)
Alemtuzumab	0 (0%)	13 (2.20%)	13 (2.10%)
Total	33 (100%)	592 (100%)	625 (100%)

EM: esclerosis múltiple; EMRR: esclerosis múltiple remitente recurrente.

rituximab, así como un grupo compuesto por pacientes de 18 a 50 años en tratamiento con dimetilfumarato, teriflunomida, interferón, glatiramero, fingolimod, natalizumab, cladribina y alemtuzumab (Tabla 3).

Se observó que el árbol de decisiones clasificó como características asociadas al fenotipo progresivo con un mayor porcentaje a pacientes de sexo indistinto con antecedentes previos o actuales de fumar y con edades comprendidas entre 51 a 70 años. Para la variable remitente-recurrente se observó que el grupo con mayor asociación fue el de mujeres entre 18 y 50 años (Fig. 1).

Al incluir el tratamiento con glucocorticoides y con diferentes tipos de terapias modificadoras de la enfermedad, el fenotipo progresivo fue más frecuente en pacientes principalmente de 51 a 70 años con antecedentes de fumar, en tratamiento con teriflunomida, rituximab, glatiramero y ocrelizumab. Otro grupo relevante asociado al fenotipo progresivo fue el compuesto por pacientes hombres entre 18 y 50 años en tratamiento con ocrelizumab y rituximab. Para el EMRR, se observó un grupo compuesto por mujeres de 18 a 50 años en tratamiento con ocrelizumab y rituximab, así como un grupo compuesto por pacientes de 18 a 50 años en tratamiento con dimetilfumarato, teriflunomida, interferón, glatiramero, fingolimod, natalizumab, cladribina y alemtuzumab (Fig. 2).

Discusión

El análisis mediante regresión logística binaria señaló al sexo y la edad como variables predictoras del

fenotipo de EM, descartando el antecedente tabáquico, el cual posee fundamentos de antecedentes teóricos y experimentales en la literatura médica, y tampoco consideró el tipo de medicamento utilizado, lo que refleja algunas de las limitaciones de los métodos de regresión en el manejo de características categóricas y numéricas, así como para las relaciones no lineales, siendo esta una ventaja del árbol de decisión, ya que permite la clasificación de datos donde la relación y respuesta no es modelable mediante ecuaciones lineales, además del manejo de valores atípicos, faltantes y de datos grandes, permitiendo la búsqueda de patrones y realización de predicciones.

Se observó que el árbol de decisión clasificó como predictor de fenotipo progresivo a pacientes del grupo etario de 51 a 70 años, lo que concuerda con aspectos relacionados con la epidemiología de este fenotipo, el cual suele iniciar a partir de los 45 años¹⁴, mientras que el fenotipo remitente-recurrente clasificó como predictor a la edad entre 18 a 50 años, acorde con las características epidemiológicas de estudios previos, si bien hubo porcentajes menores al 80% en el grupo etario de 51 a 70 años, lo que concuerda con la tendencia actual hacia un incremento en la edad de presentación de la EMRR en algunos países donde la edad de inicio promedio pasó de 35 a 39 años a 55 a 59 años, incluso en 65 años¹⁵.

El sexo fue una variable predictora importante para el fenotipo remitente-recurrente, pero no para el fenotipo progresivo, siendo más frecuente en mujeres, lo

Tabla 3. Análisis multivariante mediante regresión logística binaria para factores asociados a fenotipo remitente-recurrente de EM

Paso 5*	B	Error estándar	Wald	p	Exp (B) (IC 95%)
Grupo etario	1.723	0.427	16.274	< 0.001	5.60 (2.426-12.94)
Sexo	1.342	0.421	10.163	0.001	3.82 (1.67-8.73)

B: valores de la ecuación de regresión para predecir la variable dependiente a partir de la variable independiente; error estándar: distancia promedio que recorren los valores observados con respecto a la línea de regresión; Wald: evalúa si un conjunto de variables independientes son colectivamente «significativas» para un modelo; Exp (B): cambio previsto en las probabilidades para un aumento unitario del predictor.

*Variables incluidas en el modelo: antecedente de consumo de cigarro, sobrepeso, uso de glucocorticoides, sobrepeso.
EM: esclerosis múltiple; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

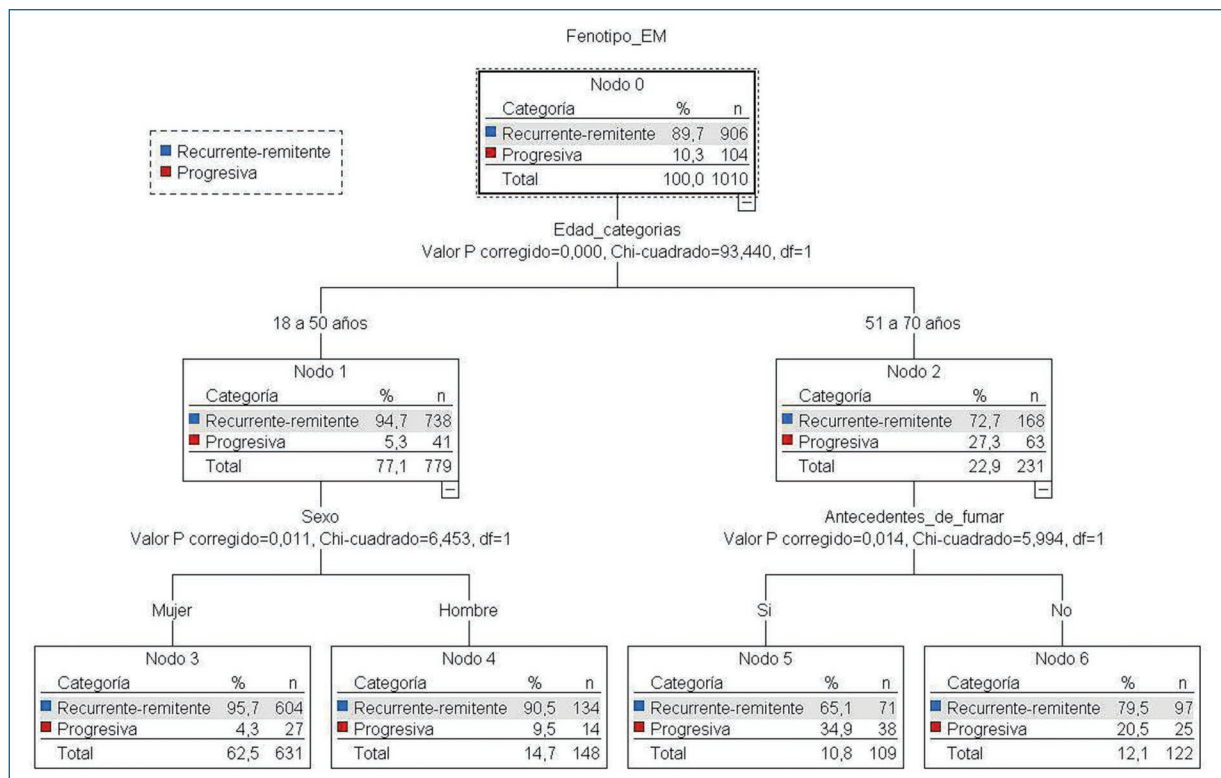


Figura 1. Árbol de decisiones mediante detector automático de interacciones mediante chi-cuadrado para clasificación de fenotipo de esclerosis múltiple según factores personales. Variables incluidas: tipo de fenotipo, edad, sexo, glucocorticoides, consumo de cigarro, uso actual de terapia modificadora de la enfermedad.

que concuerda con Thränhardt, quien utilizó un modelo de regresión lineal multivariante, hallando que el fenotipo remitente-recurrente fue predominante en mujeres menores de 50 años¹⁶. Ramagopalan analizó un conjunto de datos de 11,868 pacientes con EM, calculando la proporción de sexos, hallando un aumento de casos de EMRR en mujeres respecto a hombres¹⁷. Valadkeviciene analizó los cambios temporales de la EM los últimos 15 años en Lituania, encontrando que la tendencia en los próximos años es que el número de mujeres afectadas sea el doble que

el de hombres¹⁸. La mayor presencia en mujeres, más allá del posible componente hormonal asociado a los estrógenos, requiere de estudios que exploren la patogénesis relacionada con el aumento de EMRR en el sexo femenino, lo podría conjeturarse, estaría posiblemente relacionado con el aumento de la edad de presentación de la enfermedad en los últimos 50 años, ya que las concentraciones de hormonas sexuales disminuye con los años, lo cual reduciría los efectos protectores de los estrógenos¹⁹, lo que explicaría la mayor relación hallada entre el sexo femenino y el fenotipo

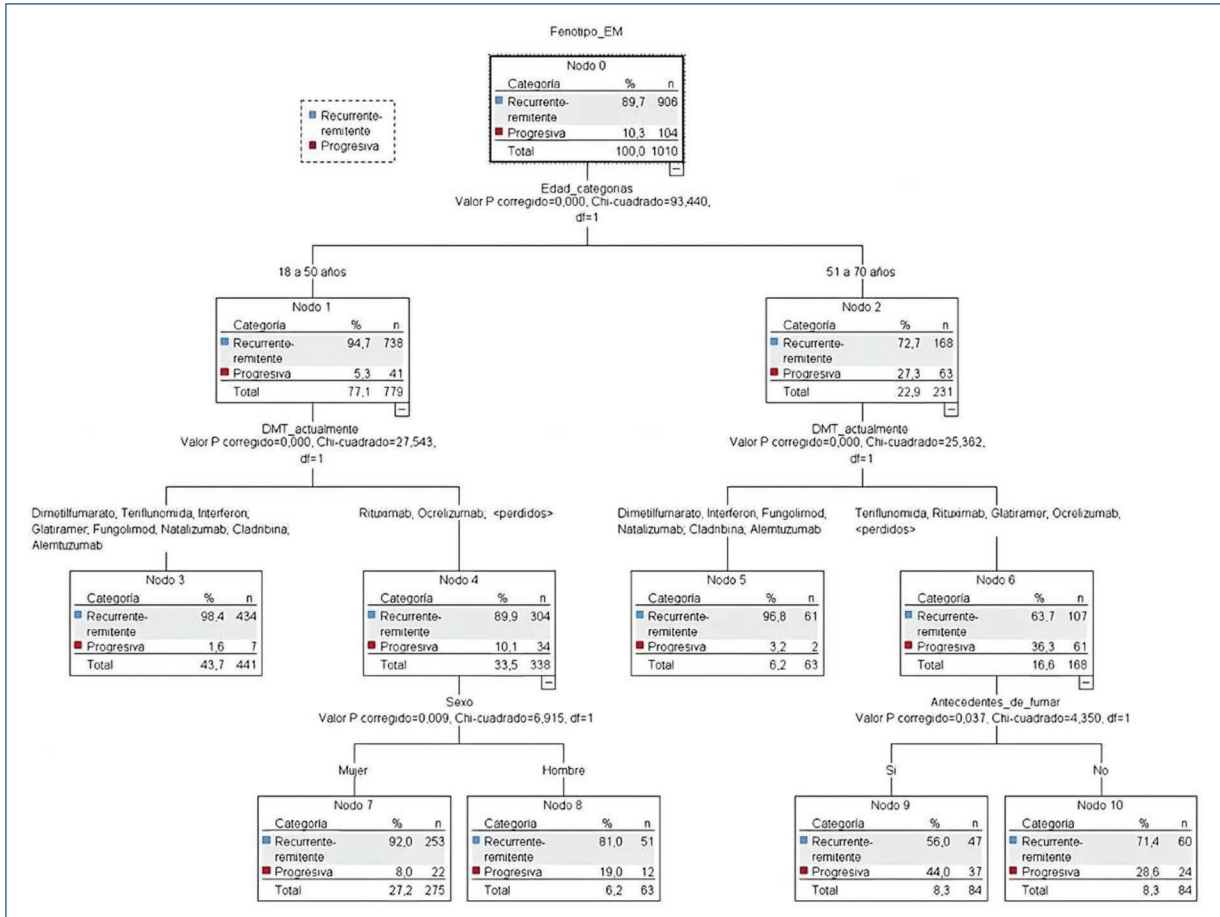


Figura 2. Árbol de decisiones mediante detector automático de interacciones mediante chi-cuadrado para clasificación de fenotipo de esclerosis múltiple basado en fármacos modificadores de la enfermedad. Variables incluidas: tipo de fenotipo, edad, sexo, glucocorticoides, consumo de cigarro, uso actual de terapia modificadora de la enfermedad y medicamento utilizado.

remitente-recurrente, así como su mayor incidencia, respecto al sexo masculino.

El antecedente de consumo de cigarro fue clasificado como un fuerte predictor de este fenotipo, a diferencia del fenotipo remitente-recurrente, donde el porcentaje de casos y asociación fue muy bajo. Esto concuerda con lo hallado por Makkawi, quien, en un estudio sobre el efecto del tabaquismo en pacientes con EM en Arabia Saudita, encontró que el porcentaje de casos de fenotipo primario progresivo fue el doble en personas con antecedente actual o pasado de tabaquismo que en personas que nunca fumaron²⁰. Además, revisiones de estudios epidemiológicos evidenciaron que el tabaquismo incrementa el riesgo anual de transición a EM secundaria progresiva en casi un 5%, e incluso, los pacientes que dejaron de fumar tuvieron una probabilidad dos veces mayor de desarrollar el fenotipo progresivo de la enfermedad,

presentando síntomas más tempranos si el inicio de consumo de cigarro fue en la adolescencia²¹. El mecanismo por el cual el tabaquismo se relaciona con la EM es complejo y aún está en proceso de comprensión²²: el efecto del tabaquismo estaría relacionado con los efectos desmielinizantes del monóxido de carbono²³, neurotoxicidad por monóxido de carbono²⁴, fenómenos inflamatorios²⁵, incremento de la sensibilidad a la apoptosis celular²⁶ y alteración de mecanismos epigenéticos de metilación, acetilación y centralización de genes relacionados con la inflamación y mielinización²⁷.

La figura 2 representa el perfil farmacológico prescrito por los médicos en esta población, ya que se añadió al árbol de decisiones los medicamentos utilizados para los fenotipos estudiados. Se observó que los medicamentos que se asociaron al perfil de tratamiento del fenotipo progresivo fueron teriflunomida, ocrelizumab, rituximab y glatiramer, siendo

medicamentos con perfiles de efectividad y tolerancia importantes en la reducción de las recaídas en este fenotipo en ambos sexos²⁸.

El rituximab y el ocrelizumab también fueron utilizados para el tratamiento del fenotipo remitente-recurrente en mujeres de 18 a 50 años, probablemente debido al creciente aumento de la incidencia y gravedad de esta enfermedad en el sexo femenino. Sin embargo, en el fenotipo remitente-recurrente, la mayor parte de pacientes, independientemente del sexo, fueron tratados principalmente con dimetilfumarato, teriflunomida, interferón, glatiramer, fingolimod, natalizumab, cladribina y alemtuzumab, los cuales son tratamientos inmunomoduladores e inmunosupresores con diferentes grados de efectividad y tolerancia, que han mostrado perfiles similares para la reducción de las recaídas en este fenotipo de EM²⁹. Sin embargo, este hallazgo también indica que la variedad de medicamentos disponibles requiere de estudios que determinen evaluar y comparar los perfiles de seguridad y eficacia de estos fármacos en escalas de tiempo prolongadas, así como la determinación de los fármacos más eficientes, ya que este fenotipo, a diferencia del fenotipo progresivo, se desarrolla durante décadas debido a su inicio más temprano³⁰.

Las limitaciones de esta investigación estuvieron relacionadas con las características del origen secundario de la base de datos: el tamaño poblacional (el cual fue de 1,010 casos), sin embargo el objetivo de la investigación fue determinar la capacidad del árbol de decisiones para que dicho modelo pudiera ser aplicado a diferentes grupos de pacientes, por lo cual es recomendable reproducir este método de aprendizaje supervisado en diferentes países y regiones. Asimismo, pudo existir el sesgo de información, ya que los datos no pudieron ser evaluados al provenir de un repositorio. No se pudo determinar la efectividad del tratamiento prescrito en cada paciente, como tampoco el tipo de fenotipo progresivo, habiéndose agrupado el fenotipo secundario progresivo y primario progresivo en uno solo, siendo que ambos subtipos de EM pueden presentar diferencias respecto a los años de edad y años con y sin tratamiento. Respecto al antecedente tabáquico, la limitación más importante fue que no se contó con datos relevantes como el número de cigarrillos, el tipo de tabaco y la frecuencia y duración del tabaquismo, por no estar disponibles en la base de datos. Las comorbilidades tuvieron muchos valores faltantes (en torno al 70%), por lo que no aportaron significativamente al árbol de decisiones. Asimismo, no se contó con aspectos relacionados con la dosis y tiempo de administración de los medicamentos empleados para tratar la EM.

En conclusión, el aprendizaje automático mediante árboles de decisión con datos fácilmente disponibles es eficiente en la clasificación rápida de factores personales y perfiles farmacológicos asociados a los fenotipos remitente-recurrente y progresivo de la EM, hallando relaciones no lineales no encontradas en la regresión logística binaria. Además, el antecedente tabáquico es un predictor de fenotipo progresivo. Las características halladas podrían diferir en diferentes grupos poblacionales, por lo que el uso de árboles de decisión es un instrumento que podría ser incluido como complemento en la toma de decisiones clínicas y terapéuticas y en epidemiología para neurólogos y otras profesiones de la salud relacionadas en diferentes regiones, países y localidades.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. El autor declara que no utilizó algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Latifi T, Zebardast A, Marashi SM. The role of human endogenous retroviruses (HERVs) in multiple sclerosis and the plausible interplay between HERVs, Epstein-Barr virus infection, and vitamin D. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;57(103318):103318.
2. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and environmental factors in multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019;9(4):a028944.
3. López-Muguruza E, Matute C. Alterations of oligodendrocyte and myelin energy metabolism in multiple sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(16):12912.
4. Piliavska K, Dantlgraber M, Dettmers C, Jöbges M, Liepert J, Schmidt R. Functional neurological symptoms are a frequent and relevant comorbidity in patients with multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2023;14:1077838.
5. Vollmer TL, Nair KV, Williams IM, Alvarez E. Multiple sclerosis phenotypes as a continuum: The role of neurological reserve. *Neurol Clin Pract.* 2021;11(4):342-51.

6. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26(14):1816-21.
7. Hittle M, Culpepper WJ, Langer-Gould A, Marrie RA, Cutter GR, Kaye WE, et al. Population-based estimates for the prevalence of multiple sclerosis in the United States by race, ethnicity, age, sex, and geographic region. *JAMA Neurol*. 2023;80(7):693.
8. Bombois S, Duhamel A, Salleron J, Deramecourt V, Mackowiak M-A, Deken V, et al. A new decision tree combining abeta 1-42 and p-tau levels in Alzheimer's diagnosis. *Curr Alzheimer Res*. 2013;10(4):357-64.
9. PhysioNet [sede web]. Physionet.org. Disponible en: <https://physionet.org>
10. Khan H, Geys L, Baneke P, Comi G, Peeters L. Patient-level dataset to study the effect of COVID-19 in people with multiple sclerosis [Internet]. PhysioNet; 2024. Disponible en: <https://physionet.org/content/patient-level-data-covid-ms/1.0.1>
11. Choi H-Y, Kim E-Y, Kim J. Prognostic factors in diabetes: Comparison of Chi-square automatic interaction detector (CHAID) decision tree technology and logistic regression. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(42):e31343.
12. Ye F, Chen Z-H, Chen J, Liu F, Zhang Y, Fan Q-Y, et al. Chi-squared automatic interaction detection decision tree analysis of risk factors for infant anemia in Beijing, China. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(10):1193-9.
13. License content [Internet]. Physionet.org. Disponible en: <https://physionet.org/about/licenses/open-data-commons-open-database-license-v10>
14. Antel J, Antel S, Caramanos Z, Arnold DL, Kuhlmann T. Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity? *Acta Neuropathol*. 2012;123(5):627-38.
15. Balusha AAK, Morrow SA. Multiple sclerosis in people over age 55 [Internet]. *Practical Neurology*; febr 2021. Disponible en: <https://practical-neurology.com/articles/2021-feb/multiple-sclerosis-in-people-over-age-55>
16. Thränhardt P, Veselaj A, Friedli C, Wagner F, Marti S, Diem L, et al. Sex differences in multiple sclerosis relapse presentation and outcome: a retrospective, monocentric study of 134 relapse events. *Ther Adv Neurol Disord*. 2024;17:17562864241237853.
17. Ramagopalan SV, Byrnes JK, Orton S-M, Dymont DA, Guimond C, Yee IM, et al. Sex ratio of multiple sclerosis and clinical phenotype. *Eur J Neurol*. 2010;17(4):634-7.
18. Valadkeviciene D, Kavaliunas A, Kizlaitiene R, Jocyus M, Jatuzis D. Incidence rate and sex ratio in multiple sclerosis in Lithuania. *Brain Behav*. 2019;9(1):e011150.
19. Ysrraelit MC, Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology*. 2019;156(1):9-22.
20. Makkawi S, AlHarbi FA, Alsulaimani N, Brashi R, Melebari R, Aljabri S, et al. The relationship between smoking and multiple sclerosis severity in Saudi Arabia. *Cureus*. 2022;14(4):e24181.
21. Nishanth K, Tariq E, Nzvere FP, Miqdad M, Cancarevic I. Role of smoking in the pathogenesis of multiple sclerosis: A review article. *Cureus*. 2020;12(8):e9564.
22. Manouchehrinia A, Huang J, Hillert J, Alfredsson L, Olsson T, Kockum I, et al. Smoking attributable risk in multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2022;13:840158.
23. Guo D, Hu H, Pan S. Oligodendrocyte dysfunction and regeneration failure: A novel hypothesis of delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning. *Med Hypotheses*. 2020;136(109522):109522.
24. Angelova PR, Myers I, Abramov AY. Carbon monoxide neurotoxicity is triggered by oxidative stress induced by ROS production from three distinct cellular sources. *Redox Biol*. 2023;60(102598):102598.
25. Polick CS, Rubenstein D, Shah S, Beckham JC, Calhoun PS, Noonan D. Addressing smoking in persons with multiple sclerosis: State of the science and need for a targeted intervention. *Nicotine Tob Res*. 2024;26(2):250-2.
26. Kennedy PGE, George W, Yu X. The possible role of neural cell apoptosis in multiple sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):7584.
27. Marabita F, Almgren M, Sjöholm LK, Kular L, Liu Y, James T, et al. Smoking induces DNA methylation changes in Multiple Sclerosis patients with exposure-response relationship. *Sci Rep*. 2017;7(1):1-15.
28. Cheshmavar M, Mirmosayyeb O, Badihian N, Badihian S, Shaygannejad V. Rituximab and glatiramer acetate in secondary progressive multiple sclerosis: A randomized clinical trial. *Acta Neurol Scand*. 2021;143(2):178-87.
29. Gonzalez-Lorenzo M, Ridley B, Minozzi S, Del Giovane C, Peryer G, Piggott T, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;1(1):CD011381.
30. Romero-Pinel L, Bau L, Matas E, León I, Muñoz-Vendrell A, Arroyo P, et al. The age at onset of relapsing-remitting multiple sclerosis has increased over the last five decades. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;68(104103):104103.