

Epidemiología de la Esclerosis Múltiple en el Área Sanitaria de Ferrol

Miguel Ángel Llaneza González

Tesis doctoral UDC 2016

Directores: Dr. Diego Bellido Guerrero y Dr. José María Óscar Prieto González

Departamento de Ciencias de la Salud

Programa de doctorado en Ciencias Sociosanitarias¹



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

¹Programa regulado por el RD 1393/2007 o el RD 99/2011: CIENCIAS SOCIO SANITARIAS

Epidemioloxía da Esclerose Múltiple na Área Sanitaria de Ferrol

Miguel Ángel Llaneza González

Tese de doutoramento UDC 2016

Directores: Dr. Diego Bellido Guerrero y Dr. José María Óscar Prieto González

Departamento de Ciencias da Saúde

Programa de doutoramento en Ciencias Sociosanitarias²



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

²Programa regulado polo RD 1393/2007 ou RD 99/2011: CIENCIAS SOCIO SANITARIAS



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Don Diego Bellido Guerrero, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Cádiz, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Cádiz y Profesor Asociado de Nutrición Humana de la Universidad de A Coruña y Don José María Óscar Prieto González, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Santiago de Compostela, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Santiago de Compostela y Profesor Asociado de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela, como Directores,

CERTIFICAN que el trabajo titulado:

“Epidemiología de la Esclerosis Múltiple en el Área Sanitaria de Ferrol”

cuyo autor es Don Miguel Ángel Llana González, ha sido realizado bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal correspondiente en la Universidad de A Coruña.

En Ferrol a 1 de agosto de 2016

Fdo.: Dr. Diego Bellido Guerrero

Fdo.: Dr. José María Óscar Prieto González



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Agradecimientos

A mis compañeros de la Sección de Neurología de Ferrol; Raúl, que ya no está con nosotros, fue uno de los más firmes impulsores de este trabajo, Mercedes, Javier Abella, Diego, Ángel, Javier Naveiro y María, por lo fácil que es trabajar con ellos.

A Javier López y José Manuel Aldrey, que me precedieron como responsables de la Consulta Monográfica de Enfermedades Desmielinizantes, porque también fue un placer trabajar juntos y porque me lo dejaron todo muy bien encaminado.

Al Dr. Diego Bellido y al Dr. José María Prieto, mis directores, por su apoyo, sus indicaciones, sugerencias y correcciones.

A Sonia, Teresa y Vanesa, de la Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), por su inestimable ayuda “con las cifras” que aparecen recogidas en este trabajo.

A Uxía y a Mariló, de la biblioteca del Hospital Arquitecto Marcide, porque sin ellas la localización de los artículos habría sido una auténtica odisea.

A Teresa y a Gaspar, por la gran labor realizada para que esta obra pueda contemplarse tal cual es.

A mis padres, Chano y Mabel, y a mis hermanas, Silvia y Eva, por ser la mejor familia que uno puede tener.

A mis padrinos, Sergio y Mari, por lo que me quieren y han querido desde siempre; este trabajo nos ha robado mucho tiempo de poder estar juntos pero seguro que ahora, una vez acabado, se alegran al comprobar que ha valido la pena.

Carmen, te quiero.

Y por supuesto, a todos los pacientes de Esclerosis Múltiple del Área Sanitaria de Ferrol porque, al fin y al cabo, sin ellos, esta Tesis Doctoral nunca habría sido posible.

1 de agosto de 2016

RESUMEN

Introducción: La epidemiología de la Esclerosis Múltiple (EM) es motivo de múltiples estudios debido a la posible influencia de factores ambientales y genéticos en su desarrollo.

Objetivo: Conocer la incidencia y prevalencia de la EM en el Área Sanitaria de Ferrol (ASF).

Metodología: Estudio retrospectivo de los pacientes con EM de la Sección de Neurología del ASF, estableciéndose el día 31 de diciembre de 2015 como “fecha de prevalencia” y analizando la incidencia de la enfermedad durante 2001-2015. Asimismo, se estudian los pacientes según su edad, sexo, agregación familiar, tiempo de evolución y fenotipo clínico.

Resultados: Se estudian 214 pacientes. La prevalencia es de 109 casos/100.000 habitantes. La incidencia media durante 2001-2015 es de 5,5 casos/100.000 habitantes/año. La relación mujer/hombre es de 2,5/1. La forma clínica predominante es la remitente recurrente (RR). La edad media de comienzo de la enfermedad es de 34,5 años. Hay un 6,6% de formas familiares.

Conclusiones: La prevalencia de la EM en el ASF es de las más altas notificadas en España. La incidencia, aunque elevada, es similar a las de otros estudios españoles recientes. Las características clínicas son similares a las de la mayoría de los pacientes de los estudios españoles contemporáneos.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, epidemiología, prevalencia, incidencia, Ferrol.

RESUMO

Introdución: A epidemioloxía da Esclerose Múltiple (EM) é motivo de múltiples estudos debido á posible influencia de factores ambientais e xenéticos no seu desenvolvemento.

Obxectivo: Coñecer a incidencia e prevalencia da EM na Área Sanitaria de Ferrol (ASF).

Metodoloxía: Estudo retrospectivo dos pacientes con EM da Sección de Neuroloxía da ASF, establecéndose o día 31 de decembro de 2015 como “data de prevalencia” e analizando a incidencia da enfermidade durante o período 2001-2015. Así mesmo, estúdanse os pacientes segundo a súa idade, sexo, agregación familiar, tempo de evolución e fenotipo clínico.

Resultados: Estúdanse 214 pacientes. A prevalencia é de 109 casos/100.000 habitantes. A incidencia anual media durante 2001-2015 é de 5,5 casos/100.000 habitantes/ano. A relación muller/home é de 2,5/1. A forma clínica predominante é a remitente recorrente (RR). A idade media de comezo da enfermidade é de 34,5 anos. Hai un 6,6% de formas familiares.

Conclusións: A prevalencia da EM na ASF é das máis altas notificadas en España. A incidencia, aínda que elevada, é similar á doutros estudos españois recentes. As características clínicas son similares ás da maioría dos pacientes dos estudos españois contemporáneos.

Palabras clave: Esclerose múltiple, epidemioloxía, prevalencia, incidencia, Ferrol.

ABSTRACT

Introduction: The epidemiology of Multiple Sclerosis has motivated many studies due to the possible influence of certain environmental and genetic factors in its development.

Aim: To research the incidence and prevalence of MS in the Ferrol Healthcare Area (FHA).

Methodology: A retrospective study of MS patients at the Neurology Department of the FHA. A “prevalence date” of 31 December 2015 was established and the incidence of the disease was analysed for the period 2001 - 2015. Likewise, the distribution of patients according to age, sex, familial occurrence, evolution time and clinical phenotype.

Results: We studied 214 patients. The prevalence is 109 cases / 100,000 inhabitants. The average annual incidence for the period 2001 - 2015 is 5.5 cases / 100,000 inhabitants / year. The ratio of women to men is 2.5:1. The predominant clinical form is relapsing remitting (RR). The average age at onset of the disease is 34.5 years. There are 6.6% of familial forms.

Conclusions: The prevalence of MS in FHA is among the highest that have been reported in Spain. Incidence, although high, is similar to that found in other recent Spanish studies. The clinical characteristics of patients are similar to those in most contemporary Spanish studies.

Keywords: Multiple sclerosis, epidemiology, prevalence, incidence, Ferrol.

ÍNDICE GENERAL

Resumen/Resumo/Abstract	IX
Índice general	XVIII
Índice de figuras	XX
Índice de tablas	XXIV
Listado de abreviaturas	XXX
1. INTRODUCCIÓN	1
2. RECUERDO HISTÓRICO DE LA EM	3
3. EPIDEMIOLOGÍA	11
3.1. Conceptos generales	11
3.2. El método epidemiológico	13
3.3. Diseño y clasificación de los estudios epidemiológicos	16
4. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	19
4.1. Aspectos generales	19
4.2. Distribución por sexo y edad	23
4.3. Estudios de incidencia y prevalencia	26
4.4. Distribución geográfica	28
4.5. Epidemias y clusters	37
4.6. Estudios de migraciones	44
4.7. Epidemiología genética	50
4.7.1. Predisposición racial	50
4.7.2. Agregación familiar	51

4.7.3. Genética molecular	56
4.8. Epidemiología ambiental	61
4.8.1. Agentes infecciosos	62
4.8.2. Vitamina D	65
4.8.3. Tabaquismo	70
4.8.4. Dieta	71
4.8.5. Obesidad	73
4.8.6. Teoría de la higiene	74
4.9. Resumen	75
5. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN ESPAÑA	77
5.1. Estudios epidemiológicos: 1968–1991	77
5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016	81
5.2.1. Vélez-Málaga	81
5.2.2. Vic-Osona	83
5.2.3. Segovia	85
5.2.4. Gijón	86
5.2.5. Teruel	88
5.2.6. Móstoles	90
5.2.7. Calatayud	92
5.2.8. Valladolid	94
5.2.9. Costa de Ponent (Barcelona)	96
5.2.10. Zamora	99
5.2.11. Alcoi	103
5.2.12. Vizcaya	106
5.2.13. Menorca	109
5.2.14. La Palma	111
5.2.15. Marina Alta (Alicante)	114
5.2.16. Costa de Ponent (Barcelona)	117
5.2.17. Bajo Aragón	119
5.2.18. Las Palmas	121
5.2.19. Santiago de Compostela	125
5.2.20. Lanzarote	128
5.2.21. Málaga	131
5.2.22. Osona	133

5.2.23. La Rioja	135
5.2.24. Sevilla	138
5.2.25. Gerona	141
5.2.26. Murcia	144
5.2.27. Estudios epidemiológicos: resumen global	148
5.3. Resumen	149
6. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EUROPA	155
6.1. Revisión epidemiológica global (Kingwell, 2013)	156
6.1.1. Italia y Malta	158
6.1.2. Islas Británicas	160
6.1.3. Países nórdicos	161
6.1.4. Península Ibérica	162
6.1.5. Francia y Bélgica	163
6.1.6. Países centroeuropeos	164
6.1.7. Sureste europeo	165
6.1.8. Países Bálticos	166
6.1.9. Resumen	167
6.2. Otros estudios epidemiológicos	169
6.2.1. Italia	170
6.2.2. Malta	182
6.2.3. Irlanda y el Reino Unido	187
6.2.4. Países nórdicos	213
6.2.5. Francia	256
6.2.6. Portugal	265
6.2.7. Alemania	271
6.2.8. Holanda	274
6.2.9. Hungría	276
6.2.10. Polonia	277
6.2.11. Repúblicas Balcánicas	279
6.2.12. Moldavia	288
6.2.13. Grecia	289
6.2.14. Rusia	291
6.2.15. Turquía	292
6.3. Resumen	293

7. OBJETIVOS	295
8. MATERIAL Y MÉTODOS	297
8.1. Geografía	297
8.2. Demografía	299
8.3. Estructura sanitaria	303
8.4. Periodo de estudio y fuentes de información	307
8.5. Pacientes incluidos en el estudio	307
8.6. Prevalencia e incidencia	308
8.7. Estadística	309
9. RESULTADOS	311
9.1. Número de casos	311
9.2. Distribución por sexos	311
9.3. Distribución por edad	312
9.4. Distribución según criterios diagnósticos	330
9.5. Formas clínicas	331
9.6. Grado de discapacidad	332
9.7. Afectación familiar	333
9.8. Manifestaciones clínicas del comienzo de la enfermedad	334
9.9. Tiempo de evolución	335
9.10. Prevalencia	342
9.11. Incidencia	343
10. DISCUSIÓN	347
11. CONCLUSIONES	361
Anexos	362
A. Estrategias de búsqueda bibliográfica	365
B. Criterios diagnósticos	369
B.1. Criterios de Poser, 1983	369
B.2. Criterios de McDonald, 2001	370
B.3. Criterios de McDonald, 2005	372
B.4. Criterios de McDonald, 2010	374
Bibliografía	377

ÍNDICE DE FIGURAS

2.1. Jean-Martin Charcot.	3
2.2. Jean Cruveilhier.	4
2.3. Maladies de la Moelle Épineière.	5
2.4. Maladies de la Moelle Épineière.	6
2.5. Edme Félix Alfred Vulpian.	7
2.6. RM (3T/7T).	9
3.1. Concepto y usos de la epidemiología (Otero-Romero, 2011).	12
4.1. ATLAS OF MS 2013.	33
4.2. MEMBERS OF MSIF 2013.	34
4.3. PREVALENCE OF MS BY COUNTRY (2013).	36
4.4. PREVALENCE OF MS BY COUNTRY (2008).	36
4.5. Worlwide prevalence of Multiple Sclerosis per 100.000 population (Ruth Ann Marrie, 2004)	37
4.6. Age-adjusted percentage recurrence risks for relatives of multiple sclerosis probands (Willer CJ, 2003).	53
4.7. Global distribution of ultraviolet B (UVB) radiation (Goodin, DS. 2014)	69
6.1. Diseño estudio epidemiológico Reino Unido (Jick, 2015).	205
6.2. Disability progression during phase 1 and phase 2 of multiple sclerosis (Leray, 2010).	263
8.1. Áreas Sanitarias de Galicia.	297
8.2. Pirámide poblacional ASF (2015).	301
8.3. Distribución poblacional del ASF según edad y sexo.	301
8.4. Distribución poblacional, por sexos, del ASF.	302
8.5. Distribución geográfico-poblacional ASF (2010).	302
8.6. Distribución geográfico-poblacional ASF (2013).	303

9.1. Distribución de los pacientes de EM según el sexo.	312
9.2. Distribución de los pacientes según su edad el día de prevalencia.	314
9.3. Distribución de los pacientes según su edad al inicio de los síntomas.	317
9.4. Distribución de los pacientes según su edad al inicio de los síntomas del diagnóstico.	319
9.5. Distribución de los pacientes según su edad al diagnóstico.	321
9.6. Distribución de los pacientes diagnosticados de EM antes de 2001, según el sexo.	322
9.7. Distribución de los pacientes según su edad el día de prevalencia.	325
9.8. Distribución de los pacientes según su edad al diagnóstico.	329
9.9. Distribución de los pacientes según la forma clínica de la enfermedad en la fecha de prevalencia.	332
9.10. Afectación familiar.	333
9.11. Clínica inicial de la esclerosis múltiple.	334
9.12. Clínica diagnóstica de la esclerosis múltiple.	335
9.13. Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico.	338
A.1. Centre for Reviews and Dissemination.	365
A.2. Cochrane.	366
A.3. Pubmed.	367
A.4. Pubmed.	367

ÍNDICE DE TABLAS

4.1. Errores en los estudios de epidemiología de la esclerosis múltiple (Hernández, MA. 2000).	21
4.2. Established multiple sclerosis risk alleles in the major histocompatibility complex (Sawcer, S. 2014).	58
4.3. Genome-wide association studies in multiple sclerosis (Sawcer, S. 2014). . . .	60
4.4. Potential risk factors for multiple sclerosis (Garg, N. 2015).	75
5.1. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. Estudios de prevalencia ordenados según el año de realización.	79
5.2. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. Estudios de incidencia ordenados según el año de realización.	79
5.3. Vélez-Málaga	83
5.4. Vic-Osona	85
5.5. Segovia	86
5.6. Gijón	88
5.7. Teruel	90
5.8. Móstoles	92
5.9. Calatayud	94
5.10. Valladolid	96
5.11. Costa de Ponent (Barcelona).	99
5.12. Zamora	103
5.13. Alcoi	105
5.14. Vizcaya	108
5.15. Menorca	111
5.16. La Palma	113
5.17. Marina Alta	116
5.18. Costa de Ponent (Barcelona).	118

5.19. Bajo Aragón	121
5.20. Las Palmas	125
5.21. Santiago de Compostela	127
5.22. Lanzarote	131
5.23. Málaga	133
5.24. Osona	135
5.25. La Rioja	138
5.26. Sevilla	141
5.27. Gerona	144
5.28. Murcia	147
5.29. Resumen estudios epidemiológicos españoles (1991-2016).	148
8.1. Distribución poblacional ASF (2015).	300
9.1. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de ambos sexos en la fecha de prevalencia.	312
9.2. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de las mujeres en la fecha de prevalencia.	313
9.3. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de los hombres en la fecha de prevalencia.	313
9.4. Distribución de los pacientes según su edad el día de prevalencia.	314
9.5. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de inicio de los síntomas y de la edad de inicio de los síntomas diagnósticos de ambos sexos.	315
9.6. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de inicio de los síntomas y de la edad de inicio de los síntomas diagnósticos de las mujeres.	315
9.7. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de inicio de los síntomas y de la edad de inicio de los síntomas diagnósticos de los hombres.	316
9.8. Distribución de los pacientes según su edad al inicio de los síntomas.	317
9.9. Distribución de los pacientes según su edad al inicio de los síntomas del diagnóstico.	318
9.10. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de diagnóstico de ambos sexos.	319

9.11. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de diagnóstico de las mujeres.	320
9.12. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de diagnóstico de los hombres.	320
9.13. Distribución de los pacientes según su edad al diagnóstico.	321
9.14. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de ambos sexos en la fecha de prevalencia.	323
9.15. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de las mujeres en la fecha de prevalencia.	323
9.16. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de los hombres en la fecha de prevalencia.	323
9.17. Distribución de los pacientes según su edad el día de prevalencia.	324
9.18. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de inicio de los síntomas y de la edad de inicio de los síntomas diagnósticos de ambos sexos.	326
9.19. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de inicio de los síntomas y de la edad de inicio de los síntomas diagnósticos de las mujeres.	326
9.20. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de inicio de los síntomas y de la edad de inicio de los síntomas diagnósticos de los hombres.	327
9.21. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de diagnóstico de ambos sexos.	327
9.22. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de diagnóstico de las mujeres.	327
9.23. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de diagnóstico de los hombres.	328
9.24. Distribución de los pacientes según su edad al diagnóstico.	329
9.25. Estudios paraclínicos para diagnóstico de EM.	331
9.26. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % del grado de discapacidad del total de pacientes en la fecha de prevalencia.	332
9.27. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % del tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta la fecha de prevalencia.	336

9.28. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % del tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas diagnósticos hasta la fecha de prevalencia.	336
9.29. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % del tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta la fecha de prevalencia.	337
9.30. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % del tiempo desde el comienzo clínico hasta el diagnóstico.	337
9.31. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % del tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta la fecha de prevalencia.	339
9.32. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % del tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas diagnósticos hasta la fecha de prevalencia.	339
9.33. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % del tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta la fecha de prevalencia.	340
9.34. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % del tiempo desde el comienzo clínico hasta el diagnóstico.	340
9.35. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % del tiempo desde el comienzo clínico hasta el diagnóstico.	341
9.36. Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la fecha de diagnóstico, según la forma clínica.	341
9.37. Prevalencia de la esclerosis múltiple en el Área Sanitaria de Ferrol el 31 de diciembre de 2015.	342
9.38. Prevalencia de la esclerosis múltiple para los distintos grupos de edad y sexo en el Área Sanitaria de Ferrol el 31 de diciembre de 2015.	343
9.39. Incidencia de la esclerosis múltiple en el Área Sanitaria de Ferrol desde 2001 hasta 2015.	345

LISTADO DE ABREVIATURAS

25(OH)D	25-hidroxi-vitamina D 188, 189
ADN	Ácido Desoxirribonucleico 63, 188, 226
AEDEM	Asociación Española De Esclerosis Múltiple 84, 86, 89, 92
AMDEM	Asociación Murciana de Esclerosis Múltiple 145
AR	Artritis Reumatoide 23
ASF	Área Sanitaria de Ferrol 297–299, 301, 302, 304, 306–308, 311, 343, 349, 352, 354, 359
AZDEM	Asociación Zamorana de Esclerosis Múltiple 100
BHE	Barrera Hematoencefálica 70
BOC	Bandas Oligoclonales 191, 243, 247, 330
BYM	<i>Bayesian Disease Mapping</i> 44
CDR	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i> 365
CEMHC	Consulta de Esclerosis Múltiple del Hospital de Cruces 106, 108
CHUAC	Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña 306

CHUS	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago 306
CIS	<i>Clinical Isolated Syndrome</i> 141, 142, 192, 246, 255, 261, 266, 276, 307
CMH	Complejo Mayor de Histocompatibilidad 22, 25, 57, 59, 60
CPRD	<i>Clinical Practice Research Datalink</i> 204
CSS	<i>Circular Spatial Scan Statistic</i> 44
CSUR	Centro/Servicio/Unidad de Referencia 306
DMT	<i>Disease Modifying Therapie</i> 2, 151, 204, 240, 259
EAD	Encefalomiелitis Aguda Diseminada 129
EAE	Encefalitis Alérgica Experimental 67, 74
EDMUS	<i>European Database for Multiple Sclerosis</i> 97, 117
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i> 49, 130, 137, 192, 193, 241, 263, 264, 278, 285, 286, 290, 332
EEG	Electroencefalograma 129
EEUU	Estados Unidos 1, 30, 31, 42, 43, 47, 48, 50, 68, 81, 131, 151, 209, 222, 234, 247, 349
ELA	Esclerosis Lateral Amiotrófica 305

EM	Esclerosis Múltiple 1–5, 7, 8, 13, 15, 19–30, 32, 34–48, 50–66, 68, 70–75, 77, 80–89, 93, 95, 97–101, 104, 106–109, 111, 114, 115, 117, 119, 121, 123, 124, 126, 129, 131–133, 135–139, 141, 142, 144–146, 151–153, 155, 157, 158, 163, 167–171, 174, 176–179, 182–192, 194–196, 198–213, 216, 219–221, 223–230, 232–236, 238–249, 251, 252, 254–257, 260–262, 264, 265, 267, 268, 270–274, 276–283, 285–287, 289–293, 305–309, 315, 316, 318, 321, 325, 326, 330, 331, 335–339, 347–349, 354, 355, 359
EMPP	Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva 25, 67, 84, 87, 89, 93, 96, 107, 110, 123, 130, 136, 192, 193, 205, 206, 220, 243, 244, 249, 272, 276, 281, 286
EMPR	Esclerosis Múltiple Progresiva Recurrente 107, 130, 136
EMRR	Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente 24, 29, 67, 84, 87, 93, 107, 110, 116, 123, 136, 192, 193, 206, 220, 221, 224, 249, 272, 276, 281, 284, 287, 290, 293
EMSP	Esclerosis Múltiple Secundariamente Progresiva 84, 89, 93, 110, 123, 139, 192, 272, 276, 284, 287, 290, 293, 341
ENMG	Electroneuromiografía 129, 191
EUReMS	<i>European Register for Multiple Sclerosis</i> 151
FME	Fármacos Modificadores de la Enfermedad 2, 80
FSS	<i>Flexible Spatial Scan Statistic</i> 44
GPRD	<i>General Practice Research Database</i> 196–199, 201, 204

HAM	Hospital Arquitecto Marcide 305
HES	<i>Hospital Episode Statistics</i> 196, 201, 210
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i> 57–59, 184, 273, 290
IAM	Infarto Agudo de Miocardio 15
ICD	<i>International Classification of Diseases</i> 161
IGE	Instituto Gallego de Estadística 299, 343, 344
IMAS	Instituto Murciano de Acción Social 145
IMC	Índice de Masa Corporal 73, 204, 241, 282
INE	Instituto Nacional de Estadística 88, 92, 100, 114, 131, 136, 144, 343, 344
INSS	Instituto Nacional de la Seguridad Social 145
JCV	<i>John Cunningham Virus</i> 63
LCR	Líquido Cefalorraquídeo 28, 191, 223, 243, 244, 247, 252, 306, 330, 350
LES	Lupus Eritematoso Sistémico 23
LMP	Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva 63
MOG	<i>Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein</i> 174
MSIF	<i>Multiple Sclerosis International Federation</i> 32, 33
NHS	<i>National Health Service</i> 210

NMO	Neuromielitis Óptica 51, 183, 244
NO	Neuritis Óptica 25
OMS	Organización Mundial de la Salud 15, 32
ONS	<i>Office for National Statistics</i> 197
OR	Odds Ratio 71
PEV	Potenciales Evocados Visuales 192, 244, 246, 247
PP	Primaria Progresiva 87, 100, 104, 145, 182, 193, 204, 221, 243, 247, 262, 264, 276, 280, 284, 287, 290, 293, 341
PR	Progresiva Recurrente 249, 281, 284
PTH	Paratohormona 188, 189
RM	Resonancia Magnética 2, 8, 22, 25, 28, 34, 86, 112, 121, 122, 125, 129, 135, 152, 165, 168, 175, 191, 195, 223, 230, 238, 243, 244, 246–248, 250–252, 257, 269, 272, 275, 306, 330, 350
RR	Remitente Recurrente 74, 87, 89, 96, 100, 104, 130, 136, 139, 145, 182, 193, 204, 205, 207, 219, 233, 237, 243, 246, 254, 262, 264, 267, 274, 276, 278, 286, 288
SCA	Síndrome Clínico Aislado 129, 130
SDA	Síndrome Desmielinizante Aislado 145, 146, 262, 272, 307, 331
SEN	Sociedad Española de Neurología 80, 81, 117, 348

SERGAS	Servicio Gallego de Salud 306, 349
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida 16, 63
SIMD	<i>Scottish Index of Multiple Deprivation</i> 192
SNC	Sistema Nervioso Central 1, 8, 62, 63, 195
SNP	<i>Single-nucleotide Polymorphism</i> 59, 60
SNS	Sistema Nacional de Salud 306
SP	Secundaria Progresiva 96, 100, 104, 130, 136, 145, 193, 204, 205, 247, 281, 286, 291
TAC	Tomografía Axial Computarizada 129, 191
TME	Tratamiento Modificador de la Enfermedad 68
UEMA	Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia 145
UK	<i>United Kingdom</i> 195, 196, 199, 200, 204, 207
UVB	Ultravioleta B 25, 66–68
VDRE	<i>Vitamin D Response Elements</i> 66, 254
VEB	Virus de Epstein-Barr 22, 62–65, 71, 75, 144, 146, 147, 210, 212, 223, 242
VHS	Virus Herpes Simple 63
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana 63
VVZ	Virus Varizela Zóster 63

1

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria del Sistema Nervioso Central (SNC), de etiología desconocida, caracterizada por desmielinización, gliosis, pérdida axonal y disfunción neurológica progresiva.

Esta entidad afecta, fundamentalmente, a adultos jóvenes (20-40 años de edad) y preferentemente a las mujeres, siendo la segunda causa más frecuente de discapacidad de origen neurológico, tras los traumatismos cráneo-encefálicos, en los países desarrollados, [1], [2].

Se calcula que existen, aproximadamente, 400.000 personas afectadas en Estados Unidos (EEUU) y alrededor de 2,3 millones en todo el mundo, esperándose un significativo incremento del número de casos en un futuro próximo, [3], [4].

La etiología de la enfermedad sigue siendo desconocida aunque, de los datos obtenidos y analizados de los múltiples estudios realizados a este respecto, parece muy razonable la hipótesis de una fuerte interacción entre factores ambientales (sobre todo aquellos a los que se encuentra expuesto el individuo durante la gestación, su infancia y adolescencia) y una determinada predisposición genética del propio sujeto de manera que se origine una disregulación inmunológica que será la que, en último término, condicione el desarrollo de la enfermedad, [5], [6].

Tradicionalmente se ha considerado que la EM tiene una característica distribución geográfica siendo más frecuente en el hemisferio norte y pareciendo existir una cierta predisposición genética en sujetos con ancestros escandinavos o de otros países del norte de Europa, [7], [8]. Sin embargo, datos extraídos de recientes estudios han cambiado el punto de vista tradicional del gradiente “latitudinal” de la EM según el cual, en ambos hemisferios terrestres, la enfermedad es más frecuente a medida que nos alejamos del ecuador, [9] así, en los últimos años, se está constatando un incremento de la prevalencia y de la incidencia de la EM en Europa, en los países de la cuenca mediterránea y, posiblemente, en todo el mundo, [9], [10].

Sin embargo, la cuestión que suscita uno de los mayores debates en la actualidad consiste en poder demostrar si este incremento de la incidencia y de la prevalencia de la EM que parece observarse en todo el mundo es ciertamente real o simplemente traduce una mejor y más precoz detección de los casos debido a la generalización del uso, en el algoritmo diagnóstico, de la Resonancia Magnética (RM), [11] así como del aumento de la esperanza de vida de los pacientes desde la introducción de los Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FME) o *Disease Modifying Therapies (DMTs)*, [12], a este respecto los resultados de los estudios parecen contradictorios, aunque sí parece claro que el incremento del número de casos, sobre todo en las mujeres, es real, [13], [14].

Una de las preguntas fundamentales que se nos plantea, una vez aceptado este aumento en el número de pacientes afectados por la EM, es el “¿por qué?” está ocurriendo este fenómeno; para intentar encontrar una respuesta convincente son necesarios estudios analíticos de los factores de riesgos, elaboración de hipótesis diagnósticas, unificación de criterios usados en los estudios que posibiliten la reproducibilidad de los mismos minimizando los sesgos, etc.

Por todo lo expuesto previamente podemos considerar “fascinante”, el estudio epidemiológico de la EM.

2

RECUERDO HISTÓRICO DE LA EM

La mayoría de los autores consideran a Jean-Martin Charcot (1825-1893) como el descubridor de la EM o, al menos, quien sistematizó los conocimientos disponibles sobre la misma, de forma que la convirtió en una entidad reconocible para todos los que, después de sus enseñanzas, han atendido a pacientes neurológicos; esto tiene aún más valor si consideramos lo difícil que hace la heterogeneidad de la enfermedad el poder realizar una sistematización de la misma.

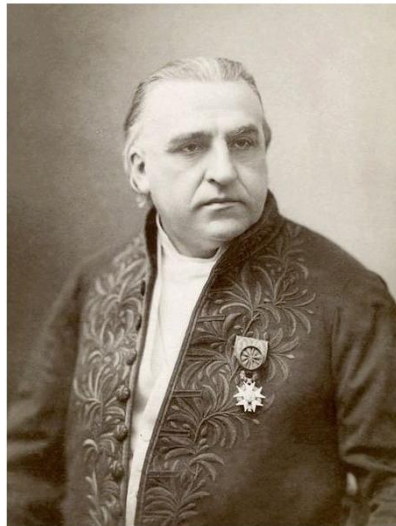


Figura 2.1.: Jean-Martin Charcot.

Podemos considerar que el primer caso documentado de EM es el de Sir Augustus Frederick d'Esté (1794-1848) publicado, en 1948, por Douglas Firth tras descubrir el diario de

aquél en el que describía los síntomas que había experimentado, de manera recurrente a lo largo de 25 años, en forma de alteraciones visuales, del equilibrio y sensitivo-motrices en las extremidades, hasta fallecer a la edad de 54 años, [15].

En 1824, Charles Prosper Ollivier d'Angers (1796-1845) recoge, en la monografía de enfermedades de la médula espinal “Maladies de la moelle Épinière”, un paciente de 20 años que, probablemente, sea la primera descripción de un caso de EM en la literatura médica. Este paciente, detalladamente descrito, comienza a presentar fatiga a la edad de 17 años; cuando tiene 20 años, sufre debilidad transitoria en el pie derecho; a los 29 años, un cuadro de debilidad en ambas extremidades inferiores hace que, durante un tiempo, requiera una muleta para desplazarse. El curso de su enfermedad es fluctuante y describe cómo sus síntomas empeoran con el agua caliente presentando, además, retención urinaria, alteraciones en el habla y disestesias en miembros inferiores; pese a todo ello, el paciente mantiene intacto el intelecto, [16], [17], [18].

Existe la duda sobre quién fue el primero en describir patológicamente una EM, Robert Carswell (1793-1857) o Jean Cruveilhier (1791-1874); la cronología probablemente confiere el honor a Carswell, pero Charcot, como clínico que era, apreció más las descripciones semiológicas de Cruveilhier, [19].

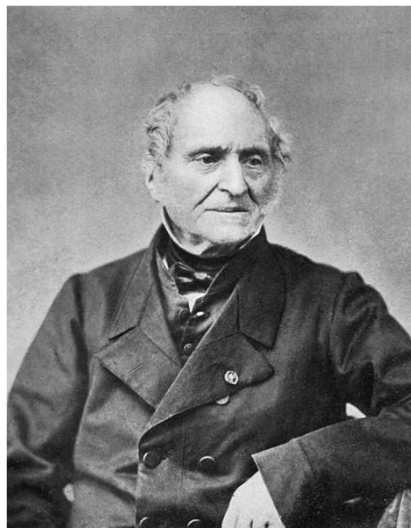


Figura 2.2.: Jean Cruveilhier.

Carswell describe, en una de las láminas correspondientes a su obra de 1838 titulada *Pathological anatomy: illustrations of the elementary forms of disease*, “decoloración y atrofia bulbar y pontina que comienza en la sustancia blanca y se extiende a la gris”, [20], en esta descripción únicamente se hace referencia a los hallazgos patológicos sin buscar relación alguna con la clínica ya que, de hecho, el escocés no había visto nunca a los enfermos a los que realizó el estudio patológico.

Cruveilhier practicó el estudio necrópsico de una paciente que, probablemente, es el primer caso de EM documentado utilizando el método clínico-patológico y apreció “placas de desmielinización en la sustancia blanca de la médula espinal, con cierta afectación de la sustancia gris” siendo este el motivo por el que definió los hallazgos como “*esclerosis en manchas*”.

La obra más destacada de Cruveilhier, la *Anatomie pathologique du corps humain*, consta de dos volúmenes publicados entre 1835 y 1842 y las preparaciones compatibles con EM se corresponden a las láminas 32 y 38, localizadas en el volumen dos, y publicadas en 1841, y que mostramos a continuación, [21].



Figura 2.3.: Maladies de la Moelle Épinière.

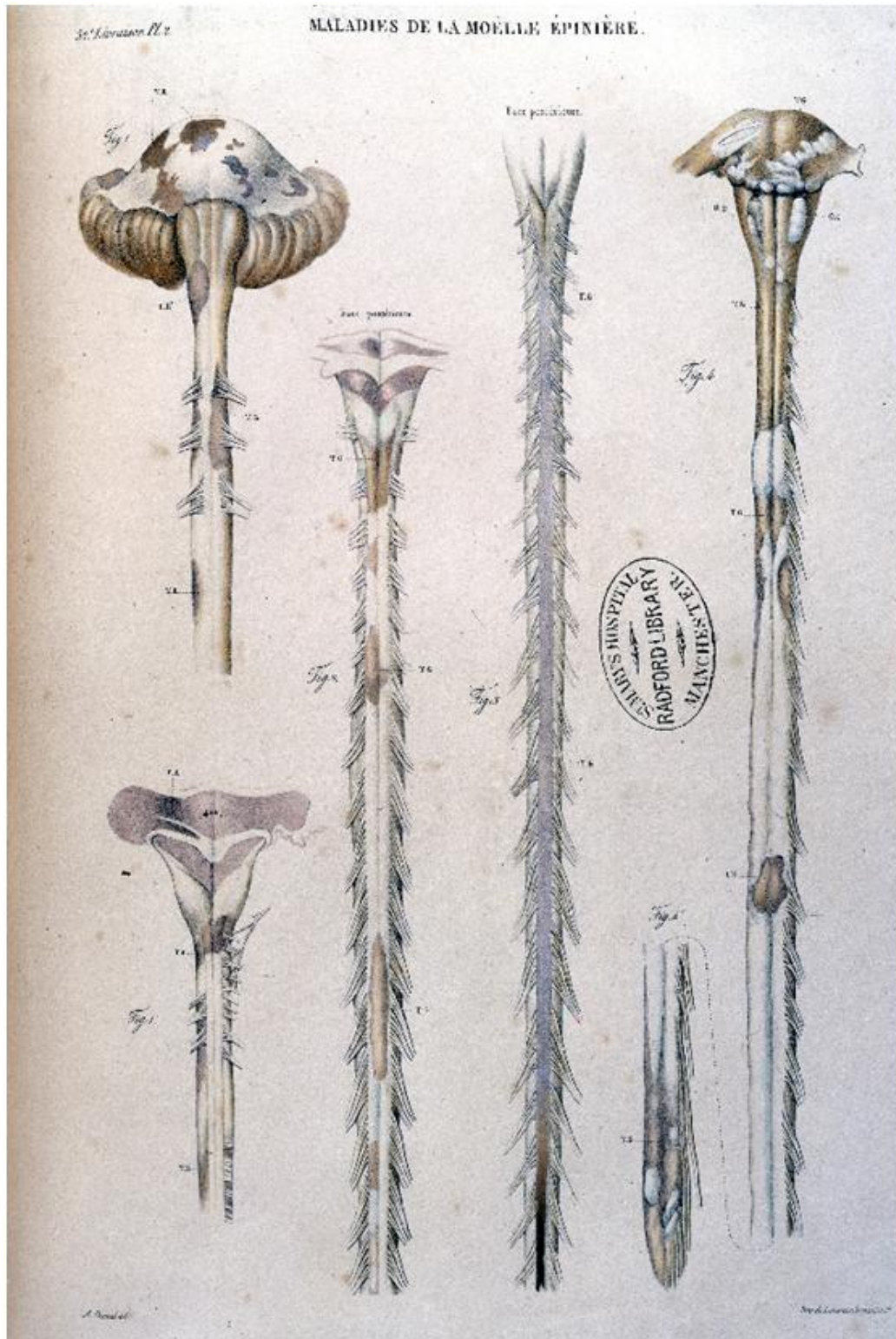


Figura 2.4.: Maladies de la Moelle Épinière.

En 1866 en la Société Médicale des Hôpitaux, Charcot y su colaborador Edme Félix Alfred Vulpian (1826-1887) presentan 3 casos que denominan “*esclerosis en placas diseminadas*” y, dado que en esta sesión se señala a Vulpian como autor principal, es en él en quien recae el honor de la utilización, por primera vez, del nombre de esclerosis en placas, [22].



Figura 2.5.: Edme Félix Alfred Vulpian.

En 1868 Charcot presenta en La Salpêtrière tres sesiones, [23], en las que analiza:

- la anatomía patológica de la esclerosis diseminada, y sus tres formas de presentación: la espinal, la cefálica o bulbar, y la combinada cerebro-espinal.
- la sintomatología de la EM (temblor, nistagmo, diplopia, disartria, alteración cognitiva y afectación sensitiva y motriz en miembros inferiores).
- la posibilidad de “ataques agudos” de EM, sobre todo en presencia de una infección.

Así mismo describe tres fases cronológicas de la EM:

- primera, con síntomas principalmente espinales y posiblemente transitorios.
- segunda, en la que predomina la debilidad y las contracturas de los miembros inferiores.

- tercera, con inmovilidad generalizada, alteración cognitiva, ausencia de lenguaje, alteración esfinteriana y, finalmente, muerte por infección.

Adelantado a su tiempo Charcot constató que la EM era más común en mujeres que en varones (25 de sus 34 casos), y en jóvenes, apareciendo, sobre todo, entre los 25 y los 30 años; también intuyó la posible existencia de un desencadenante infeccioso o de stress en las “agudizaciones” y apreció, en uno de sus casos, una predisposición familiar; tuvo clara la ausencia de opciones de tratamiento y, en este sentido, escribió *“el tiempo para considerar seriamente esta opción no ha llegado todavía”*.

A partir de entonces, muchos investigadores han aportado múltiples datos acerca de la EM, pero, aún hoy, esta enfermedad sigue rodeada de un halo de misterio en ciertos aspectos: seguimos sin conocer su etiología y sin disponer de un tratamiento curativo.

En 1955 se adoptó la denominación definitiva de Esclerosis Múltiple después de la publicación monográfica que sobre la enfermedad escribió Douglas McAlpine (1890–1981), [24]; esta denominación hace referencia a las múltiples lesiones que aparecen en el SNC y a los episodios múltiples de disfunción neurológica que experimentan, habitualmente, los pacientes.

Desde las primeras descripciones patológicas de Carswell y Cruveilhier hasta el momento actual en el que las técnicas de resonancia “de alto campo magnético”, como las de 3 o 7 unidades Tesla (3T/7T), nos permiten obtener imágenes que en poco se diferencian de una preparación histológica, han tenido que pasar más de 150 años, siendo la estandarización del uso de la RM el avance que consideramos primordial en la cada vez más precoz capacidad que tenemos para diagnosticar la enfermedad, así como para su seguimiento evolutivo.

Un ejemplo de la altísima calidad de definición imagenológica que conseguimos con estos equipos de neuroimagen de alto campo magnético es el que se puede observar en la figura 2.6, junto a la propia pieza anatómica; en la fila superior aparecen las imágenes de RM de 7T y en la inferior las correspondientes a un equipo de 3T.

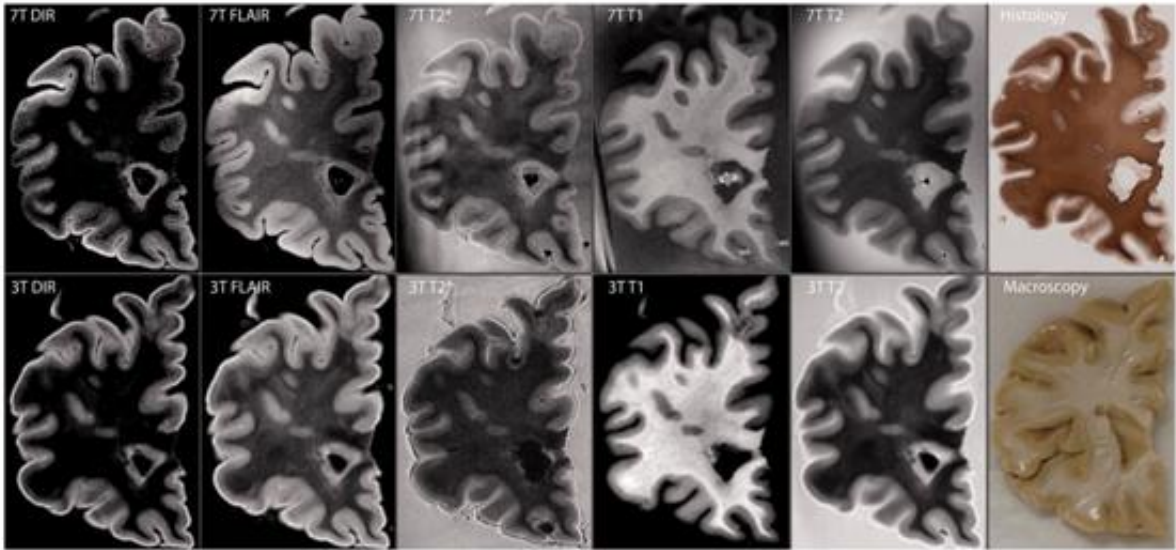


Figura 2.6.: RM (3T/7T).

3

EPIDEMIOLOGÍA

3.1. Conceptos generales

La epidemiología es la ciencia básica que estudia las enfermedades en las poblaciones siendo así una herramienta básica en los campos de la Medicina Preventiva y de la Salud Pública.

El término proviene, etimológicamente, del griego *epi* (sobre), *demos* (pueblo) y *logos* (ciencia); así podríamos traducir el término como “la ciencia que estudia lo que está sobre/o afecta a las personas”.

Los primeros estudios epidemiológicos son recientes, datan de mediados del siglo XVI, no siendo, hasta el XIX cuando surjan los primeros autores precursores de lo que hoy consideramos “método epidemiológico” y las primeras definiciones modernas.

En 1883, Hirsch estableció que la epidemiología era “la descripción de la frecuencia, la distribución y los tipos de enfermedades que afectan al hombre, en distintas épocas y en distintos puntos de la superficie terrestre, así como la relación de dichas enfermedades con las condiciones externas”, [25].

Durante la segunda mitad del siglo XIX la epidemiología se orientaba, básicamente, hacia las enfermedades infecciosas, causa principal de mortalidad en las poblaciones; sin embar-

go, a partir del siglo XX, gracias a las mejoras socioeconómicas, se produjo un cambio en la distribución de las enfermedades en los países industrializados, siendo las enfermedades crónicas –sobre todo el cáncer y las patologías cardiovasculares– las principales causas de morbimortalidad y así, la epidemiología, adquirió una denominación más amplia pasando a designar el campo de la ciencia médica que estudia los factores que condicionan la frecuencia y la distribución de una determinada enfermedad, o un estado fisiológico, en una determinada comunidad, (Kenneth Maxcy, 1951).

El método epidemiológico hubo de adaptarse para estudiar las causas de las enfermedades crónicas, aquellas en las que se constataba que no era posible identificar un factor “imprescindible” para que existiera la enfermedad o que ningún factor producía, de forma “irremediable”, la enfermedad; así surgió el concepto de “factor de riesgo” que hace referencia a cualquier característica genética, fisiológica, o del comportamiento del sujeto que condiciona una mayor probabilidad de que desarrolle un problema de salud.

En la actualidad, la epidemiología se define como la disciplina científica que estudia la frecuencia y distribución de los estados relacionados con la salud y sus determinantes en las poblaciones, con el objetivo de lograr su prevención y su control, [26].

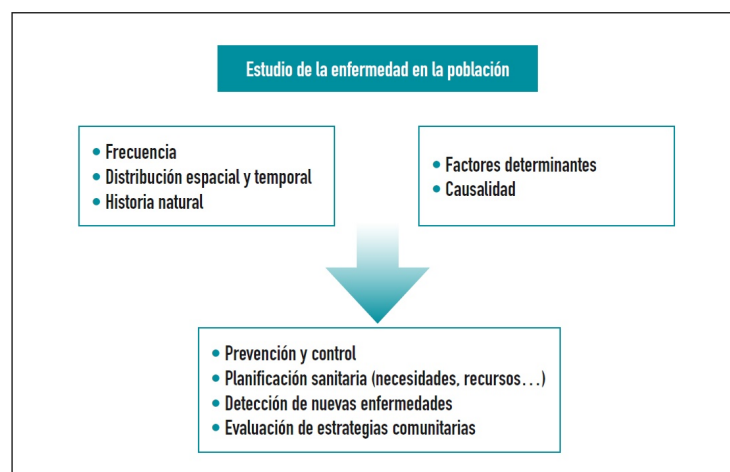


Figura 3.1.: Concepto y usos de la epidemiología (Otero-Romero, 2011).

3.2. El método epidemiológico

Hasta el momento actual en Galicia únicamente se ha realizado un estudio epidemiológico de EM, concretamente en el Ayuntamiento de Santiago de Compostela, [27], a pesar de tener esta Comunidad Autónoma una población bastante adecuada para ello dada la homogeneidad genética de la misma y la baja tasa de inmigración que soporta.

En el referido estudio de Ares y colaboradores, de carácter prospectivo y utilizando los criterios diagnósticos de Poser del año 1983, [28], para la selección de los casos, las cifras de prevalencia comunicadas fueron, en aquel momento, las más altas encontradas en España, respecto a los estudios publicados con anterioridad, tal y como se detallará, con mayor precisión, en páginas posteriores de este trabajo.

Hoy, pasados casi 10 años desde la publicación de dicho estudio, planteamos la necesidad de repetir un nuevo análisis epidemiológico de la incidencia y prevalencia de la EM en una población “similar”, la correspondiente al Área Sanitaria de Ferrol, con el objeto de determinar, salvando posibles diferencias metodológicas, las variaciones que en estas cifras hayan podido producirse y, en su caso, tratando de analizar cuáles son los factores que han podido justificar estas modificaciones.

3.2. El método epidemiológico

El objetivo fundamental de la epidemiología es el desarrollo de conocimientos que tengan aplicación a nivel poblacional de manera que supongan una herramienta básica en la Salud Pública.

Los enfoques del método epidemiológico son dos principalmente:

–**descriptivo**, incluye las investigaciones encaminadas a caracterizar una enfermedad en una determinada población en términos de tiempo, lugar y persona.

–**analítico**, incluye investigaciones dirigidas al estudio de los determinantes, entendiendo por tales aquellos factores biológicos, físicos, sociales, culturales o de comportamiento que influyen en las situaciones de salud y enfermedad de las poblaciones.

El enfoque descriptivo trata de responder a preguntas como ¿cuál es la magnitud de la enfermedad en ese medio?, ¿afecta por igual a todos los grupos de edad?, ¿es más frecuente en zonas urbanas? o ¿está aumentando con el paso de los años?; este aspecto descriptivo constituye una fuente de hipótesis sobre el posible origen de las enfermedades estudiadas.

Sin embargo, el enfoque analítico, tiene como objetivo fundamental el establecer la relación entre determinados factores y las enfermedades, así como comprobar si esta relación es de tipo causal, lo cual podría tener implicaciones en las medidas de control y prevención de las mismas.

En la epidemiología es fundamental el concepto de población ya que la epidemiología, al igual que la Salud Pública, tiene responsabilidad sobre el total de la población, esto es, sana, potencialmente enferma en el futuro y también en la enferma (en cualquiera de los estadios de la enfermedad), a diferencia de los Sistemas Sanitarios que han sido diseñados en torno a poblaciones con problemas de salud.

Ya que el objetivo principal de la epidemiología es conocer la frecuencia de la enfermedad, las medidas que se utilicen para ello han de ser independientes del tamaño de la población de manera que hay que relacionar el número de casos de la enfermedad con el número de individuos de la misma; de esta manera, aunque los números absolutos pueden ser útiles desde un punto de vista administrativo, para realizar un análisis epidemiológico siempre habremos de considerar el tamaño de la población estudiada, es decir, las cifras serán relativas.

Las medidas más utilizadas en los estudios epidemiológicos son la *prevalencia* y la *incidencia*, expresándolas como índices en unidades de población.

3.2. El método epidemiológico

Entendemos por incidencia el número nuevo de casos de enfermedad que se inician, por unidad de tiempo, en una determinada población; habitualmente se expresa como una tasa anual por cada 100.000 habitantes.

La prevalencia es el número de individuos de una población que se encuentran, en un determinado momento, en estado de enfermedad; este valor está condicionado por la incidencia y por la duración de la enfermedad.

Los estudios centrados en enfermedades crónicas, como es el caso de la EM, se centran, básicamente, en medidas de prevalencia y sus resultados se utilizarán, sobre todo, para la planificación de servicios sanitarios que pretendan estimar las necesidades asistenciales. Por el contrario, aquellos estudios sobre enfermedades agudas, como el Infarto Agudo de Miocardio (IAM), suelen hacerlo en las cifras de incidencia y permiten realizar investigación causal, así como evaluar medidas preventivas de nuevos casos.

Dado que las poblaciones estudiadas pueden diferir por sus distribuciones de edad, sexo o raza, los valores comparativos habrán de expresarse haciendo referencia a estos índices específicos.

Los usos de la epidemiología en el control de los problemas de salud nos permiten:

- *establecer la magnitud, distribución, y tendencias de la salud-enfermedad*, esto se ha llevado a cabo desde que John Snow hiciera una búsqueda activa de casos de cólera, preguntando casa por casa, en el brote de esta enfermedad que ocurrió en Londres en el año 1855, [29], hasta el establecimiento, en 2005, por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de una regulación sanitaria internacional que, a través de la declaración obligatoria de los casos de ciertas enfermedades, permite identificar, proteger y controlar la diseminación internacional de las mismas, [30].

- *investigar los determinantes de la salud-enfermedad y establecer causalidad*, tratando de establecer los posibles factores relacionados con una enfermedad en una determinada población una vez descrita la magnitud de dicha enfermedad en esa población concreta; esto ha sido extremadamente relevante, en los últimos años, en el campo de las enfermedades crónicas, constituyendo, el estudio Framingham, [31], el ejemplo más representativo.
- *conocer la historia natural de la enfermedad, es decir, el tiempo de “incubación”, en el caso de las enfermedades infecciosas, o el de “inducción” en aquellas patologías crónicas*; así mismo nos permite evaluar el pronóstico evolutivo de la enfermedad, la eficacia de las medidas preventivas y terapéuticas, así como la efectividad de las intervenciones sanitarias (beneficios obtenidos cuando estas intervenciones se realizan en situaciones de práctica clínica habitual)
- *identificar nuevas enfermedades y amenazas para la salud*, de manera que las descripciones de agrupaciones témporo-espaciales de pacientes que presentan una clínica similar nos han permitido identificar enfermedades hasta ese momento desconocidas como el síndrome de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), la enfermedad de Lyme o la legionelosis; además, la existencia de sistemas de vigilancia y monitorización epidemiológica nos han servido para reconocer variantes de enfermedades ya conocidas previamente como el caso del virus influenza H1N1, en el año 2009, [32], o la presencia de determinadas amenazas para la salud como los cambios de ciertos hábitos de la población, la exposición a determinados contaminantes ambientales, etc.

3.3. Diseño y clasificación de los estudios epidemiológicos

El método de investigación epidemiológica consta de varias etapas, [33]:

- observación y descripción de la realidad.
- elaboración de la hipótesis.

3.3. Diseño y clasificación de los estudios epidemiológicos

- verificación de la hipótesis.
- inferencia causal.

El punto inicial de la investigación epidemiológica consistirá en identificar el *objetivo* de la investigación, es decir, aquella cuestión a la que quiere darse respuesta; esto implica poseer un conocimiento extenso y actualizado del tema que será objeto de estudio.

Posteriormente se elegirá la estrategia a seguir para cumplir los objetivos establecidos, es decir, la metodología, el diseño del estudio que ha de incluir, indispensablemente, la definición de la población objeto de estudio, el tamaño muestral, las fuentes de información utilizadas, la definición de las variables, así como el desarrollo del procesamiento y análisis de los datos. También será necesario interpretar los datos obtenidos, comparándolos con otras investigaciones que se hayan realizado en el mismo campo, y considerar posibles limitaciones del diseño o sesgos existentes en el mismo.

Los estudios epidemiológicos pueden clasificarse en base a diferentes características, [34]:

- finalidad: *estudios descriptivos y estudios analíticos*.
- unidad de análisis: *estudios ecológicos*.
- direccionalidad: *estudios de cohortes, de casos y controles, longitudinales (prospectivos o retrospectivos) y transversales*.
- control de la asignación de los factores de estudio: *estudios observacionales y estudios experimentales*.

Estas clasificaciones permiten utilizar una terminología común y facilitar la transmisión del conocimiento entre los profesionales, ayudando a paliar los posibles sesgos y limitaciones en función del tipo de estudio.

4

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

4.1. Aspectos generales

Algunas de las características propias de la EM hacen complejo el diseño de estudios epidemiológicos sobre la misma; entre los aspectos que determinan estas dificultades cabe reseñar lo “relativamente” rara que sigue considerándose la enfermedad, sus aparentemente prolongados periodos de inducción y latencia, la ausencia de una prueba diagnóstica patognomónica y la muy heterogénea expresividad clínica con la que puede manifestarse.

En la “rareza” de la enfermedad estriba el problema de determinar el tamaño adecuado de la población a estudiar para poder estimar su frecuencia ya que si consideramos poblaciones muy grandes seguramente perderemos muchos casos y, en el caso contrario, cuando las poblaciones son excesivamente pequeñas, los resultados pueden no ser representativos de la realidad de manera que los resultados de ambos tipos de estudios no serán comparables.

El no disponer de una prueba diagnóstica patognomónica dificulta la propia identificación de los casos ya que la enfermedad puede ser, como hemos dicho, muy variable en su forma clínica de presentación y el diagnóstico ha de hacerse, necesariamente, en base a criterios

diagnósticos que, además, han ido modificándose con el paso de los años sobre todo al incorporarse, como algo rutinario, ciertos avances tecnológicos como la Resonancia Magnética.

De esta manera, los *métodos utilizados en los estudios epidemiológicos de EM para la identificación de casos* son de tres tipos:

- “*asirio*”, en el que se crea un equipo, dentro de una comunidad, para la identificación de casos (numerador) en un plazo breve de tiempo; ejemplo de este método son los estudios “puerta a puerta”.
- “*de la araña*”, sería exactamente lo opuesto al anterior, es decir, se dispone de instalaciones sanitarias “de excelencia” a la que acuden los pacientes “como a una tela de araña”.
- “*del pariente político*”, en el que, el equipo investigador se instala en el área de estudio, durante un largo periodo de tiempo durante el cual se escruta dicha población, y establece relaciones con todos los niveles de la comunidad pudiendo así detectar el mayor número de casos; esta forma de trabajar es útil en poblaciones reducidas y con pocos flujos migratorios.

El estimar la incidencia de la EM es complejo ya que, para ello, necesitaríamos estudiar poblaciones pequeñas durante prolongados periodos de tiempo (al menos 10 años) o bien hacerlo, durante poco tiempo, pero abordando poblaciones enormes.

En la tabla 4.1 quedan señalados algunos de los errores más frecuentes que se cometen en el diseño y realización de estudios epidemiológicos en EM.

4.1. Aspectos generales

Errores de valoración
Población con amplia distribución geográfica y demográfica
Muestras basadas en series hospitalaria
Estudio retrospectivos no actualizados
Escaso periodo de recogida de datos
Insuficiente valoración de fuentes de registros de datos
Estudios basados exclusivamente en registros de mortalidad
Inclusión de inmigrantes o población no habitual
Errores de diagnóstico
Ausencia de establecimiento de los criterios diagnósticos
Falta de descripción de las formas clínicas
Falta de realización de tests de diagnósticos específicos
Inclusión o exclusión de casos posibles o probables
Errores estadísticos-epidemiológicos
Inadecuada elección del día de prevalencia
Confusión en la fecha de incidencia
Diferencia en la distribución de la población

Tabla 4.1.: Errores en los estudios de epidemiología de la esclerosis múltiple (Hernández, MA. 2000).

Con respecto a los estudios de mortalidad hemos de señalar que tiene muy poco valor en el caso de la EM y esto se debe, básicamente, a la “calidad” de los certificados de defunción; de hecho, únicamente un Registro de EM, el danés, ha aportado datos precisos sobre mortalidad y sobre la evolución de la supervivencia de estos pacientes, [12].

A pesar de las dificultades expuestas previamente son múltiples los estudios epidemiológicos que se han publicado sobre la EM, aportando datos sobre la etiología de la enfermedad, su prevalencia e incidencia en cada zona, la distribución geográfica, la relación con la raza o el sexo, así como sus posibles “acúmulos” (*clusters*), su distribución familiar, etc.

Estos estudios han permitido hipotetizar sobre la probable etiología multifactorial de la enfermedad basada en una determinada susceptibilidad o predisposición genética (probablemente definida por genes independientes) y su interacción con factores ambientales como algún tipo de infección, [35], la exposición a la radiación solar, las variaciones en los niveles de vitamina D o el hábito tabáquico.

Algunos de estos trabajos han permitido demostrar cómo se produce un efecto sinérgico en el riesgo de desarrollar la enfermedad cuando, en un paciente predispuesto genéticamente, interacción varios factores de riesgo de manera simultánea; así se sabe que la hipovitaminosis D y el tabaquismo multiplican el riesgo de desarrollar EM en aquellos pacientes que han sufrido, previamente, una mononucleosis infecciosa debida a una infección por el Virus de Epstein-Barr (VEB), [36].

Ya son clásicos múltiples estudios epidemiológicos ecológicos y de casos y controles que han puesto de manifiesto la posible relación de la enfermedad con:

- los climas fríos, las infecciones respiratorias, los suelos de turba o las coníferas, así como con el consumo de grasas de origen animal, productos de granja o industriales, [37].
- antecedentes familiares escandinavos, historia familiar “positiva”, el sexo femenino, los genes de clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), la latitud, las vacunas, el tabaco y algunos virus, [38], la radiación solar y la vitamina D [39] o el mes de nacimiento, [40].

También desde hace años se publican estudios de cohortes que demuestran como las infecciones respiratorias preceden hasta al 27 % de los brotes, [41], que las exacerbaciones se incrementan en el puerperio y que el número de lesiones detectadas mediante RM disminuye durante el embarazo, [42], así como que los traumatismos cráneo-encefálicos no son un factor causal de EM, [43].

4.2. Distribución por sexo y edad

Por último, analizando estudios de “*clusters*” ha podido estudiarse como se han producido, en una determinada población de un área geográfica concreta y en un determinado momento, auténticas epidemias de la enfermedad lo cual hace sospechar de la existencia de algún factor exógeno, probablemente infeccioso, aunque no ha podido llegar a demostrarse de forma convincente; ejemplos de este tipo son los “acúmulos” ocurridos en las Islas Feroe después de la Segunda Guerra Mundial, que analizaremos con más detalle en capítulos posteriores de este trabajo, o los acontecidos en algunas profesiones como veterinarios o trabajadores del zinc, en los que tampoco ha podido llegarse a una conclusión definitiva.

Por lo tanto, a modo de resumen preliminar, podemos decir que la epidemiología ha contribuido en gran medida a nuestra comprensión de la EM, tanto en los aspectos de su aparición, de su curso clínico y de cómo los factores de riesgo se relacionan entre sí; no obstante, todavía quedan varios interrogantes pendientes de respuesta en la epidemiología de la EM de manera que aún tenemos por delante la necesidad de realizar estudios observacionales y ensayos clínicos que nos ayuden a resolver estas cuestiones; estamos, pues, a la espera de los descubrimientos epidemiológicos “del mañana”, [44].

4.2. Distribución por sexo y edad

Es bien conocido que no solamente la EM si no otras enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) o la Artritis Reumatoide (AR) son más frecuentes en mujeres que en hombres.

A principios del siglo XX se pensaba que la EM era una enfermedad que predominaba en el sexo masculino, [45]. Sin embargo esa no era la auténtica realidad y la explicación estribaba en que al ser el hombre la persona “central” de la familia, por motivos laborales, siempre tenía más posibilidades de ser diagnosticado, si tenía síntomas de la enfermedad, que la mujer que, habitualmente, desempeñaba un papel “secundario” en el ámbito familiar y doméstico.

Posteriormente esta concepción de la frecuencia de la enfermedad quedó obsoleta y, con el paso de los años, se demostró como la EM afectaba más frecuentemente a las mujeres que a los hombres; así, son ya clásicos los estudios epidemiológicos que nos lo han corroborado de manera que, hasta fechas recientes, se establecía una relación de 2 a 1 entre ambos sexos, [46].

Recientes estudios de prevalencia e incidencia muestran un incremento progresivo de esta relación mujer/hombre al demostrarse como la incidencia en mujeres se ha incrementado en los últimos 50 años mientras que no se ha modificado, de forma tan significativa, en el caso de los varones, [13], [47], [48].

Así, en 2006, Orton y colaboradores, presentaron un estudio de pacientes canadienses con EM, nacidos entre 1931 y 1980, y demostraron un significativo incremento en la ratio mujer/hombre que oscilaba entre 1,9 a 3,2, dependiendo de las fechas de nacimiento de los pacientes de la cohorte (1936-1940 y 1976-1980, respectivamente), [1].

Este incremento de la relación mujer/hombre ha sido comunicado en estudios realizados en Alemania, [49], Francia, [50], Noruega, [51], Australia, [14], Canadá, [52], Irán, [53], etc.

Sin embargo, en otros estudios realizados en otras áreas geográficas, el referido incremento en la incidencia no difiere, entre ambos sexos, de manera significativa; esto ocurre en los estudios realizados en Cerdeña, [54], Ferrara, [55], Trondelag (Noruega), [56], Suecia, [57] y Tasmania, [58].

Un reciente estudio que analiza las tendencias evolutivas de la relación mujer/hombre en la población afectada por EM en distintas áreas geográficas, a lo largo del tiempo, ha demostrado un modesto incremento en esta proporción entre sexos en las formas Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR), [59].

4.2. Distribución por sexo y edad

Sabemos que el ser mujer es, por sí solo, un factor de riesgo para desarrollar una EM definitiva después de haber tenido una Neuritis Óptica (NO), que las mujeres, habitualmente, tienen más lesiones inflamatorias en la RM y como en ellas la enfermedad suele debutar a edades más tempranas que en los hombres; éstos, por el contrario, tienen peor pronóstico evolutivo, progresan más rápidamente y tienen, más frecuentemente, formas Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP); también se ha demostrado que, con el paso del tiempo, los varones tienen más problemas cognitivos, más atrofia de la sustancia gris y más propensión a desarrollar agujeros negros, [60], [61], [62], [63], [64], [65], [66].

Hoy en día no podemos establecer con certeza cuales son las causas que pueden justificar, en último término, estas diferencias en la frecuencia de la enfermedad entre uno y otro sexo; así se han barajado hipótesis hormonales, factores ambientales como la exposición a la radiación Ultravioleta B (UVB) de la luz solar o los niveles de vitamina D, los cambios en los hábitos de vida como la incorporación progresiva de la mujer al mercado laboral o a las actividades al aire libre, algunas modificaciones dietéticas, el tabaquismo, el número de embarazos y partos (así como la edad a la que hayan tenido lugar), la propia predisposición genética del individuo (como la mayor frecuencia de aparición de ciertos alelos del CMH en las mujeres), o las diferentes respuestas inmunes, inherentes a ambos sexos, que también podrían justificar la mayor incidencia, no solo de la EM, si no, de otras enfermedades autoinmunes en el sexo femenino.

Sin embargo, como esta cuestión aún está pendiente de ser esclarecida, es evidente que habrán de realizarse otros estudios al respecto.

En las formas de inicio pediátrico la relación mujer/hombre aún es mayor, [67], [68], a diferencia de lo que ocurre cuando la enfermedad comienza de forma “tardía” (por encima de los 50 años de edad) cuando esta variabilidad entre sexos va disminuyendo en favor de los hombres, [69], [70].

Con respecto a la edad de inicio de los síntomas hemos de señalar que, aunque pueden presentarse durante la infancia, es poco frecuente que comiencen antes de la pubertad; el pico máximo de incidencia se alcanza alrededor de los 30 años y a partir de ese momento va disminuyendo hasta los 60 años donde suele ser mínimo.

Habitualmente la edad media de comienzo de las manifestaciones clínicas es ligeramente inferior en las mujeres; por encima de los 14 años de edad la relación mujer/hombre es similar a la que observamos en los adultos lo cual podría estar relacionado con los cambios hormonales que se producen durante la pubertad y que podrían ser los responsables de las variaciones que acontecen en la modulación de la respuesta inmunológica, [71].

También se ha observado que, al considerar en conjunto todos los casos de inicio pediátrico, el grupo de edad donde la enfermedad es más frecuente es en el de los adolescentes y, entre otras posibilidades, se baraja la hipótesis de que este grupo de pacientes han podido tener, con el paso del tiempo, un mayor número de exacerbaciones clínicas que los niños de edades inferiores lo que ayudaría a clarificar la sospecha diagnóstica.

4.3. Estudios de incidencia y prevalencia

En epidemiología descriptiva la incidencia y la prevalencia son las medidas de mayor utilidad.

En el caso de la EM, como hemos señalado ya anteriormente, la incidencia, que es la mejor medida para realizar una estimación de frecuencia de la enfermedad, está “limitada” por la necesidad de tener que estudiar poblaciones reducidas durante periodos prolongados de tiempo para que los datos obtenidos sean fiables debido a que se trata de una enfermedad “relativamente poco frecuente”.

4.3. Estudios de incidencia y prevalencia

Las tasas de incidencia hemos de calcularlas atendiendo a la fecha del primer síntoma sugestivo de comienzo de la enfermedad, y no según el momento del diagnóstico ya que éste, en ocasiones, puede demorarse incluso hasta varios años (si bien es cierto que, con las recientes modificaciones y actualizaciones periódicas de los criterios diagnósticos, en los últimos años estos retrasos en el tiempo de diagnóstico se han reducido de manera considerable); no obstante establecer con precisión el debut clínico de la enfermedad puede resultar difícil ya que, en muchas ocasiones, estos síntomas o signos pueden pasar desapercibidos para el propio paciente.

Con respecto a la prevalencia también hemos referido que la ausencia de una prueba diagnóstica o marcador biológico patognomónicos dificultan la realización de este tipo de estudios en el caso de la EM. Por este motivo no podemos incluir en estos estudios a aquellos pacientes que, incluso teniendo sintomatología “altamente sugestiva” de la enfermedad no hayan sido diagnosticados todavía; para intentar minimizar el impacto en los resultados de los estudios de este aspecto se ha establecido el denominado *índice de prevalencia ajustado al inicio*, en el que, retrospectivamente, consideraremos a aquellos sujetos que iniciaron la enfermedad anteriormente a la fecha escogida como “día de prevalencia” pero que fueron diagnosticados después de ese día, [72].

Los estudios de prevalencia en EM han arrojado, en muchas ocasiones, resultados contradictorios debido a errores de diseño o metodología de los mismos como son, fundamentalmente, el utilizar poblaciones excesivamente grandes que dificulten el acceso a todos los casos reales de la enfermedad o el basarse, exclusivamente, en análisis retrospectivos de registros hospitalarios de manera que pudieran perderse muchos casos que no tuvieran acceso a la atención sanitaria especializada.

Con respecto a este último supuesto cabe señalar que la universalización sanitaria de nuestro país así como la mejora de la población en el conocimiento de las enfermedades merced a campañas divulgativas de las autoridades sanitarias, medios de comunicación y redes sociales,

han permitido minimizar el impacto de este posible sesgo siendo cada vez más improbable que un paciente no llegue a ser diagnosticado de la enfermedad por limitaciones en la asistencia médica, sobre todo cuando, como ocurre en el estudio que estamos presentando, toda la población del área sanitaria depende, o está centralizada, en un único centro que presta asistencia neurológica especializada, tanto ambulatoria como hospitalaria.

Es obvio señalar que la base de un buen estudio epidemiológico es, lógicamente, la selección de los pacientes correctamente diagnosticados; en el caso de la EM, posteriormente lo analizaremos con más detalle, estos criterios han ido variando a lo largo de los años de manera que, en la actualidad, se utilizan de forma sistemática los de McDonald del año 2010, [73], aunque previamente se usaron los de Poser, [28], de 1983, y los del propio McDonald de los años 2001, [74] y 2005, [75]. Los criterios “originales” de McDonald son los establecidos en el año 2001 y las publicaciones posteriores, 2005 y 2010, son “modificaciones” de los iniciales en base a cambios en los protocolos de utilización de la RM así como de los estudios del Líquido Cefalorraquídeo (LCR) y de los datos neurofisiológicos.

4.4. Distribución geográfica

Han pasado casi 100 años desde que Davenport fuera el primer autor que observó variaciones geográficas en la frecuencia de la EM, [76]; 30 años después, en 1950, Limburg publicó, en base a estudios de mortalidad, la distribución geográfica de la enfermedad, [77].

El autor que más ha contribuido al conocimiento de las variaciones geográficas de la enfermedad ha sido, sin lugar a dudas, Kurtzke; sus publicaciones de 1966, 1967 y 1975 afirmaron que la frecuencia de la enfermedad disminuye al acercarse al ecuador, en ambos hemisferios, siguiendo una distribución “en bandas” según los paralelos, [78], [79], [80].

4.4. Distribución geográfica

En los años ochenta del siglo XX el propio Kutzke, [81], describió 3 zonas geográficas según la frecuencia de la enfermedad:

- a) riesgo “alto”: más de 30 casos/100.000 habitantes (norte de Europa y Norteamérica)
- b) riesgo “medio”: 5-25 casos/100.000 habitantes (sur de Europa y sur de EEUU)
- c) riesgo “bajo”: menos de 5 casos/100.00 habitantes (Asia y Sudamérica)

A partir de esta fecha han sido numerosísimos los estudios realizados sobre la prevalencia, la incidencia y la distribución geográfica de la enfermedad constatándose, en la mayoría de ellos, un incremento de las cifras de la enfermedad, sobre todo en las mujeres y en las formas EMRR, aunque manteniéndose la ya clásica distribución de “bandas paralelas” que estableciera Kurtzke.

Existen, no obstante, algunas excepciones a esta distribución geográfica que aún persisten sin una explicación definitiva (por ejemplo, diferencias muy significativas entre Malta y Sicilia que, sin embargo, se encuentran geográficamente muy próximas entre sí, [82], [83]), y también, recientemente, se observa como en zonas clásicamente consideradas de riesgo bajo-medio (por ejemplo, el sur de Europa) estamos asistiendo a un incremento progresivo de las cifras de prevalencia alcanzándose valores cada vez más parecidos a las de otros países de latitudes más septentrionales.

Las diferencias de los resultados obtenidos en diferentes estudios pueden deberse a la variabilidad de los criterios diagnósticos utilizados, a la inclusión de casos “posibles” pero no confirmados de manera definitiva, a errores diagnósticos o a otros sesgos de selección como los ajustes realizados por edad o sexo o incluso por el número de casos incluidos en los estudios (en algunas ocasiones la n ha sido inferior a 100 e incluso a 10 de manera que el *poder estadístico* de estos análisis es, obviamente, muy limitado).

Aunque muchos de los estudios epidemiológicos de prevalencia e incidencia de EM publicados en los últimos 50 años son bastante heterogéneos en los aspectos referidos, cuando los

analizamos en conjunto podemos tener una idea muy próxima a la realidad de la distribución geográfica de la enfermedad.

Parece, pues, poder afirmarse que existe una real variación geográfica entre continentes de manera que hay autores que hacen referencia a un “*efecto continental*” en dicha distribución de la enfermedad. Sin embargo, hay resultados de estudios que no reproducen estos hallazgos, por ejemplo, el realizado en Noruega donde lo que se demuestra es que no hay variaciones latitudinales si no que las que aparecen están relacionadas con la distancia a la costa y se hipotetiza sobre una posible relación con el consumo de pescado, [84], de manera que, aunque el “factor latitud” parezca seguir siendo el más fuertemente implicado en el desarrollo de la enfermedad, una vez realizados los ajustes étnicos oportunos, ha de existir algún tipo de “patrón” más complejo que explique esta distribución geográfica.

Así sabemos que la EM es más frecuente en Europa (sobre todo en los países del norte aunque recientemente se están comunicando incrementos significativos de los casos en países del sur, como, por ejemplo, España o Italia), EEUU (sobre todo la “mitad norte” del país), Canadá, Australia y Nueva Zelanda, y es rara en África, el Caribe, Sudamérica, Alaska, Groenlandia y en el Medio y Lejano Oriente –incluso en países como Japón localizados en latitudes donde, a priori, serían esperables prevalencias más altas–, [18], aunque también hemos de señalar que, en estas últimas zonas, la calidad de los estudios epidemiológicos es, habitualmente, mucho menor.

En el hemisferio norte se han realizado múltiples estudios epidemiológicos (Canadá, EEUU y Europa) a diferencia de los datos comunicados desde el hemisferio sur donde, a excepción de algunos estudios recientes procedentes de Sudamérica (Chile, Argentina, Brasil, Ecuador), la mayor parte de ellos se han llevado a cabo en Australia y Nueva Zelanda. En los últimos años también se ha incrementado el número de estudios comunicados desde países de Oriente Medio (Kuwait, Arabia, Irán) que, al igual que otros análisis llevados a cabo en otras localizaciones geográficas, han puesto de manifiesto un incremento, como parece estar ocurriendo

4.4. Distribución geográfica

a nivel global, del número de casos, esto es la incidencia, así como de la prevalencia de la enfermedad.

Aunque habitualmente tiende a mantenerse, dentro de cada zona geográfica concreta, el gradiente latitudinal es cierto que hay excepciones que hacen sospechar, como hemos apuntado previamente, la existencia de un patrón de mayor complejidad que sea el responsable de estas variaciones geográficas.

Hay autores que defienden que estas diferencias geográficas apoyan la etiología ambiental como la principal responsable de la variable frecuencia de la enfermedad; por el contrario, otros investigadores, basándose en estas variaciones, abogan por el papel preponderante de la genética y las diferencias étnicas de manera que la elevada frecuencia de la enfermedad en Europa y Estados Unidos estaría determinada, según los defensores de esta teoría, por las migraciones de los pueblos escandinavos y la ulterior descendencia, desde aquellos, de las poblaciones actuales de estos países; sin embargo hay situaciones difíciles de explicar en base, exclusivamente, a esta teoría genética, como, por ejemplo, la menor prevalencia de la enfermedad existente en Australia, comparada con la del Reino Unido cuando de este país proceden los ancestros de los habitantes de la isla-continente o el caso de las *Orkney Islands* (Islas Orcadas) cuyos habitantes, de antepasados escandinavos, tienen unas tasas de la enfermedad que llegan incluso a triplicar a las de la propia Escandinavia, [85].

Estas diferencias geográficas basadas en migraciones de poblaciones escandinavas fueron estudiadas, entre otros autores, por el propio Poser que planteó la posibilidad de que, a través de invasiones vikingas, la esclerosis múltiple llegara a la parte norte del Reino Unido, a Irlanda y también a Groenlandia, Islandia o la zona más septentrional de EEUU, así como a países localizados más al sur, como Francia y España y, a través del Mediterráneo, a Grecia, Israel, Turquía, Rusia y algunas zonas de Asia. Además de estos movimientos vikingos existiría otra “oleada” de genes escandinavos, mucho más reciente, durante las migraciones europeas hacia EEUU, primero, durante las etapas de colonización del país norteamericano y, posteriormente,

coincidiendo con las guerras que motivaron, fundamentalmente en Europa, épocas de penurias económicas y hambruna, [86].

Existen otras muchas teorías relacionadas con posibles formas de “propagación” de la enfermedad en diferentes continentes; así, Kurtzke, considera que otra posible diseminación en la Europa continental podría ser consecuencia de la Guerra de los 30 años, en el siglo XVII. En ese momento Suecia, que abarcaba parte de lo que hoy es Noruega y Dinamarca, llega a ocupar con los ejércitos del rey Gustavo Adolfo gran parte de los territorios que actualmente constituyen la parte central de Alemania llegando, más al sur, hasta la ubicación actual de Basilea y Zurich, en Suiza, e incluso a la zona nororiental de Francia en la que, en 1996, se encontraron las más elevadas tasas de prevalencia de todo el país galo, [87]. El propio autor reflexiona sobre si estos movimientos poblacionales de origen sueco, hacia el centro y el sur del continente, podrían ser los responsables del referido “gradiente norte-sur” de la distribución geográfica de la enfermedad.

Sea de una u otra manera, si es que esta es la realidad, lo que no está demostrado es si lo que se propagó, con estas migraciones escandinavas, fue un gen o un germen.

Recogiendo el interés que suscita el estudio de los aspectos geográficos de la EM, y teniendo en cuenta la escasez de datos epidemiológicos de la enfermedad en algunas partes del mundo, en 2008, se publicó un primer *Atlas de la Esclerosis Múltiple* como resultado de un proyecto conjunto entre la OMS y la *Multiple Sclerosis International Federation* (MSIF) orientado a intentar solventar esa carencia de información existente hasta ese momento en áreas geográficas concretas, así, se recogieron datos de 112 países.

Unos años después, en 2013, se ha publicado una actualización de estos datos en el *Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis around the World*, [88] de manera que los datos con los que se ha contado para la elaboración del mismo permiten cubrir, aproximadamente, el 87% de la población mundial (el menor número de datos notificados procede de los países africanos).

4.4. Distribución geográfica

En la figura 4.1 aparece representada la portada de la versión de 2013 del referido atlas de esclerosis múltiple.



Figura 4.1.: ATLAS OF MS 2013.

Los países que en 2013 formaban parte de la MSIF, bien como miembros “de pleno derecho” o únicamente como “asociados”, y que participaron en la elaboración del atlas aparecen representados en la figura 4.2.



Figura 4.2.: MEMBERS OF MSIF 2013.

Entre otras conclusiones, en este Atlas de EM de 2013 se podrían destacar los siguientes aspectos, [89]:

- el número de personas afectadas por la enfermedad ha pasado de aproximadamente 2-2,1 millones, en 2008, a 2,3 millones en 2013.
- los servicios sanitarios han mejorado y se han incrementado con respecto al año 2008, tanto a nivel de profesionales (neurólogos) como desde el punto de vista técnico (máquinas de RM).
- el número de “organizaciones/asociaciones” de pacientes con EM se está incrementando en casi todas las áreas geográficas.
- sigue existiendo “inequidad”, entre países, en el acceso a los sistemas sanitarios tanto para el diagnóstico como a los diferentes tratamientos.

Pero si nos centramos en datos de incidencia podemos comprobar como el incremento de la misma que se evidencia en algunos países podría no ser real si no responder, únicamente, a una mejora de los procesos de diagnóstico de la enfermedad, de notificación de los casos y del establecimiento de registros y de las publicaciones de nuevas investigaciones epidemiológicas; de hecho, únicamente 52 países, del total que han participado aportando datos para la

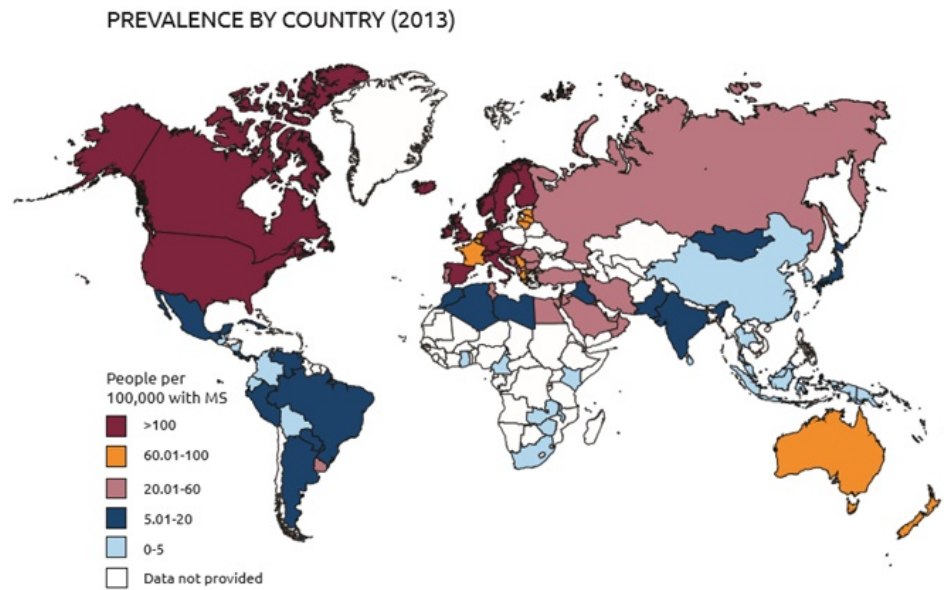
4.4. Distribución geográfica

elaboración del atlas, notifican cifras precisas de incidencia y, de ellos, únicamente la mitad las sustentan en algún artículo científico revisado por expertos.

Con respecto al referido incremento de la prevalencia hemos de señalar que, probablemente, pueda estar justificada, al menos en parte, por el aumento de la esperanza de vida de la población, no solamente la de los pacientes afectados por la enfermedad si no, también, la de la población general. Al igual que en el caso de la incidencia, solamente la mitad de los países facilitaron datos exactos de cifras de prevalencia que estuvieran avalados por estudios científicos que hubieran sido sometidos a la evaluación de expertos; no obstante, en 2008, cuando se elaboró el primer atlas mundial de la enfermedad, esta cifra de países no alcanzaba más que una cuarta parte de la totalidad de participantes.

Con las posibles limitaciones que hemos referido, aun así, este Atlas de EM de 2013 se puede considerar, hoy en día, la más amplia recopilación global de datos de la enfermedad en todo el mundo.

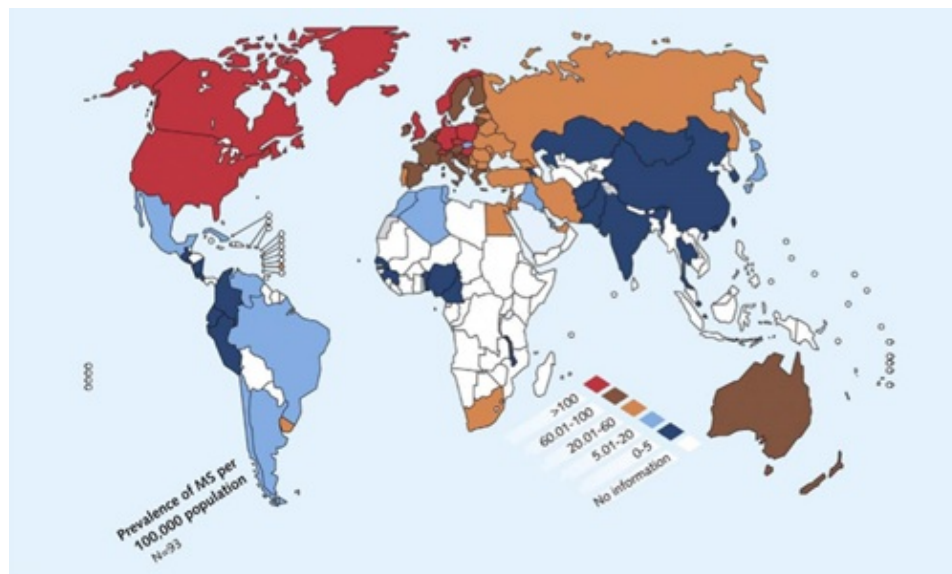
A modo de resumen en la figura 4.3 podemos observar la distribución geográfica de la frecuencia de la enfermedad, estimada según tasa de prevalencia, en base a los datos facilitados por el atlas.



Fuente: Atlas of MS (2013)

Figura 4.3.: PREVALENCE OF MS BY COUNTRY (2013).

En la figura 4.4 aparecen los datos del Atlas de EM en 2008:



Fuente: Atlas of MS (2008)

Figura 4.4.: PREVALENCE OF MS BY COUNTRY (2008).

4.5. Epidemias y clusters

Si comparamos las cifras de prevalencia de las figuras 4.3 y 4.4 con la que observamos en el mapa de la figura 4.5, del año 2004, [90], podemos evidenciar el incremento de la frecuencia de la enfermedad, manteniendo la distribución geográfica, a la que, como ya nos hemos referido previamente, venimos asistiendo en estos 2-3 últimos lustros.

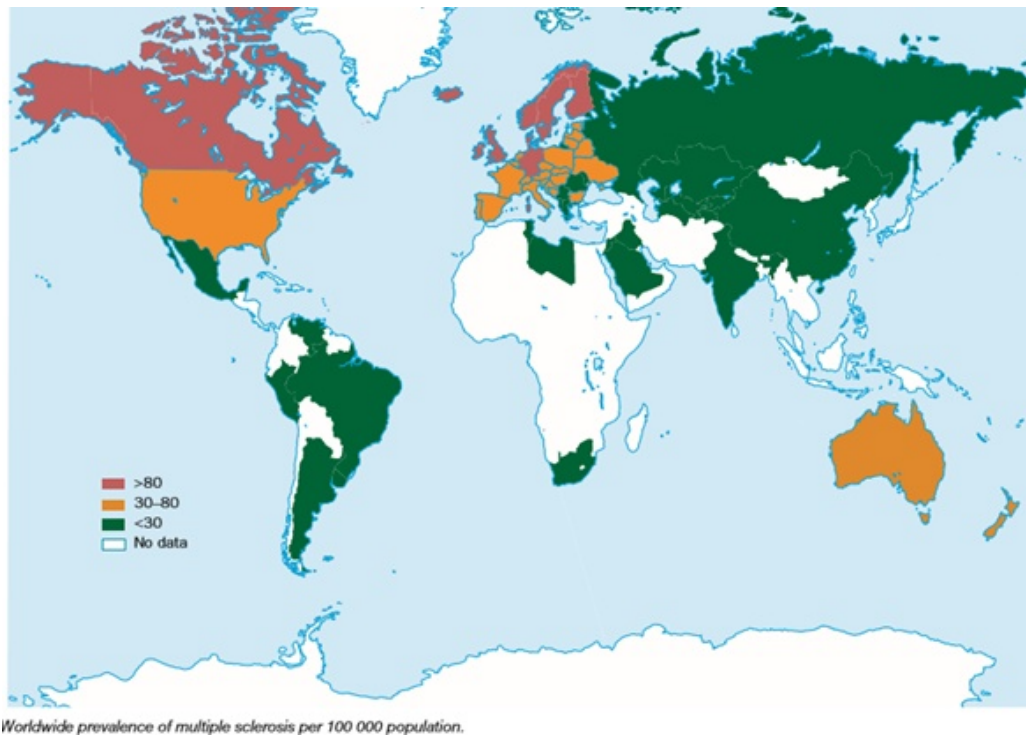


Figura 4.5.: Worlwide prevalence of Multiple Sclerosis per 100.000 population (Ruth Ann Marrie, 2004)

Parece razonable, atendiendo a lo expuesto anteriormente, considerar que la variabilidad geográfica de la EM no es debida, exclusivamente, a razones genéticas o ambientales si no, probablemente, a una interacción entre ambos factores.

4.5. Epidemias y clusters

Cuando el número de casos de una determinada enfermedad es, en una determinada población, mucho mayor que el teóricamente esperado, hablamos de epidemia y, la mayor parte de las veces, suele existir un factor desencadenante que es común para todos los casos; los

ejemplos más típicos los representan los hechos que acontecen en determinadas enfermedades infecto-contagiosas.

Cuando lo que ocurre es la producción, en cierto momento, de un número excesivo de casos de una enfermedad utilizamos el término epidemiológico de “brote”, “acúmulo” o “*cluster*”.

El estudio de estas epidemias y *clusters* tiene muchas dificultades ya que, en primer lugar, es necesario definir que constituye, realmente, un “exceso” de casos de la enfermedad ya que para ello es necesario, calcular, cual es la incidencia “esperada o estimada” para la población concreta que estamos analizando para lo cual, en el caso de una enfermedad como la EM en la que no se conoce su etiología concreta, ha de realizarse en base a incidencias reportadas, previamente, en esa misma población pero, en muchas ocasiones, dichos estudios no se han llevado a cabo lo que constituye un importante hándicap; entonces, el reto consistirá en encontrar una población de características “similares” en la que sí se conozcan estos datos de incidencia. Otros factores que aún dificultan más el estudio de estos fenómenos estriban en las propias características de la EM como, por ejemplo, el retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad, la ausencia de una prueba diagnóstica, de certeza, lo que puede dar lugar a considerar como “casos” a pacientes con síntomas similares a los de la EM pero que realmente estén afectados por otra patología o, simplemente, a la propia “casualidad” o “coincidencia” sin que realmente exista un factor común que sea el causante del incremento en el número de afectados.

El interés de los investigadores en el estudio de estos fenómenos radica en la posibilidad de que aporten “claves” respecto a los factores implicados en la aparición y desarrollo de la enfermedad, bien sean de tipo genético o ambiental, pero, aunque existen varias publicaciones, de uno y otro tipo, a lo largo de la historia de la EM, estos posibles desencadenantes, desgraciadamente, aún no ha podido clarificarse.

4.5. Epidemias y clusters

Así, entre las posibles “epidemias” de esta enfermedad, la más conocida es la ocurrida en las Islas Feroe, localizadas en el Atlántico, entre Escocia e Islandia, a 62° latitud norte y 6°-7° longitud oeste. Estas islas tienen una población aproximada de 49.000 habitantes, según datos publicados en 2013, y, aunque pertenecientes al reino de Dinamarca, son un territorio autónomo. La mayor parte de la población de estas 18 islas que constituyen el Archipiélago Feroe, tienen ancestros noruegos y celtas que se establecieron en ellas alrededor del siglo IX. El hecho de que la mayoría de la población actual sea de origen danés, así como su ubicación geográfica, nos harían pensar que la prevalencia de la enfermedad en las islas tendría que ser similar a la comunicada en Dinamarca, sin embargo, según notifica Kurtzke, no había ningún caso documentado de EM en el archipiélago antes de 1943 y, desde esa fecha hasta 1986, se reportaron 41 casos, por lo que comenzó a barajarse la posibilidad de que la enfermedad hubiera sido “importada” por las tropas británicas que estuvieron en ellas durante la II Guerra Mundial, aunque no se ha podido determinar cuál habría sido el factor causante de esta “epidemia”, [91], [92], [93]; durante estos aproximadamente 40 años se han descrito 3 “epidemias” separadas en el territorio de las Feroe, [94].

En 2010 se publicó un estudio, longitudinal y prospectivo, realizado para determinar la incidencia de la EM en las islas durante el periodo 1986-2007; las conclusiones del mismo fueron que, durante el periodo de estudio, la incidencia anual fue de 4,5 (3,1-6,0) casos/100.000 habitantes, [95], cifras similares a las notificadas por Kurtzke, 3,9/100.000 habitantes, en 1986, [94]; así mismo la incidencia es muy parecida a la encontrada en Dinamarca durante el periodo 1980-1985, 3,5 casos/100.000 habitantes, [96] y en otros países escandinavos, [96], [97], [98].

Por lo tanto, ni las diferencias en los hábitos alimentarios de los habitantes de estas islas con respecto a los de otros países escandinavos, ni la relativa alta tasa de matrimonios consanguíneos, que puede llegar a alcanzar hasta un 0.5% del total de estas uniones, [99], parecen ser factores que hagan aumentar o disminuir la incidencia de la enfermedad; en el referido estudio no se han identificado nuevos fenómenos “epidémicos” como los notificados antes de 1986.

También en aparente relación con las tropas británicas, canadienses y americanas que ocuparon Islandia durante la II Guerra Mundial, Kurtzke notificó otro posible brote epidémico en este país. En el trabajo, los autores recogen los casos de EM registrados en la isla desde 1900 hasta 1975 observando que, hasta 1920, eran escasos y muy esporádicos, posteriormente fueron incrementándose hasta alcanzar una meseta en 1944 para, posteriormente, incrementarse nuevamente durante el periodo 1945-1954; a partir de este año la frecuencia de la enfermedad decreció nuevamente y se mantuvo estable hasta 1975. Así, se constataron tasas de incidencia anual de 1,6 casos/100.000 habitantes hasta el año 1944, de 1,9 casos/100.000 habitantes entre 1954 y 1975 y, en el referido intervalo 1945-1954, estos valores prácticamente se duplicaron hasta los 3,2 casos/100.000 habitantes. También se evidenció que la edad de inicio de la enfermedad fue significativamente menor en los casos registrado entre 1945-1949 y posteriormente se retrasó, de forma evidente, en los que debutaron entre 1950 y 1954, [100].

No obstante este trabajo recibió críticas que basaron el incremento del número de casos en el propio aumento gradual de la incidencia de la enfermedad y en la mejora de las técnicas de diagnóstico de la misma y no en ningún fenómeno “epidémico”, [101].

Recientemente se ha publicado un estudio sobre la epidemiología de la EM en Islandia, durante el periodo 1900-2000, basado en el total de la población; en él se demuestra que, al igual que se está notificando en otras partes del mundo, la incidencia de la enfermedad se ha incrementado de forma significativa desde los años cincuenta del siglo pasado hasta alcanzar valores de 5,06 casos/100.000 habitantes/año; este incremento es mayor entre las mujeres. También se constatan un cierto retraso en la edad media de comienzo de los síntomas y un aumento evidente de la prevalencia que pasa de 29,9 casos/100.000 habitantes en 1950 a 131,7 casos/100.000 habitantes en el año 2000; por el contrario, la relación mujer/hombre permanece prácticamente constante, 2,6, a lo largo de toda la segunda mitad del estudio (1950-2000); en el estudio no se han identificado nuevos eventos que pudieran constituir “epidemias” de la enfermedad después de lo acontecido en 1945-1954, [102].

4.5. Epidemias y clusters

Una situación similar se ha reportado en las *Orkney Islands*, archipiélago situado 16 kilómetros al norte de la costa escocesa, que, al igual que las *Shetland Islands* (Islas Shetland), ubicadas entre las Feroe, Noruega y Gran Bretaña, también estuvieron ocupadas por soldados británicos entre 1939-1945; así, se demostró que las tasas de incidencia de la enfermedad disminuyeron de forma significativa a partir de 1965 cuando se compararon con las registradas entre 1941 y 1964. En el estudio, los autores hipotetizan con la posibilidad de que el incremento de los casos de la enfermedad estuviera relacionado con la introducción en las islas, junto con las tropas, de un agente infeccioso, el virus del moquillo canino (*canine distemper virus*), aunque, nuevamente, la causa definitiva permanece sin aclarar, [103] y otros autores opinan que los cambios socioeconómicos y la mejora en los sistemas de asistencia sanitaria ocurridos en los últimos años, así como los cambios en el estilo de vida podrían tener más importancia que el referido vector infeccioso.

Nuevamente, un reciente estudio epidemiológico de EM realizado en la ciudad de Aberdeen (Escocia), las Orcadas y las Shetland, demostró que, en ausencia de “epidemias”, se constata un incremento muy significativo de la incidencia y la prevalencia de la enfermedad, sobre todo en las Orcadas, con respecto a los 30 años previos; en el momento de la publicación del estudio, 2012, la tasa estandarizada de prevalencia de la enfermedad en estas últimas islas, utilizando los criterios de Poser de enfermedad “definitiva o probable”, era la más alta comunicada a nivel mundial, 402 casos/100.000 habitantes; obviamente la cifra disminuía de forma sensible cuando se aplicaban con los criterios diagnósticos de McDonald; al igual que en otros estudios la relación mujer/hombre arrojó cifras de 2-3/1, concretamente 2,55/1 de manera que puede estimarse que 1 de cada 170 mujeres de las islas Orcadas estarían afectadas por la enfermedad, [104].

También se han descrito otros posibles focos epidémicos en lugares tan dispares como Kenia, Malta o Sri Lanka, [105].

Con respecto a los posibles “*clusters*” de EM, se han comunicado diferentes estudios, aunque la mayoría han sido cuestionados porque no cumplen algunos de los criterios indispensables para poder considerar lo ocurrido en esas poblaciones como un auténtico “acúmulo” de casos de enfermedad; por ejemplo, no siempre se han tenido en cuenta la exclusión de fenómenos migratorios, las variaciones en los modelos de asistencia sanitaria, la duración de los periodos de seguimiento de las poblaciones o el número de casos incluidos en los análisis que, en ocasiones, no han sido representativos del total de la población, [106].

Hace 25 años se notificó un posible *cluster* en la ciudad de Galion (Ohio, EEUU) al observarse, alrededor de 1986, un inesperado incremento del número de casos que situó la tasa de prevalencia en cifras de 112/100.000 habitantes cuando la estimada para dicha población sería aproximadamente la mitad; no pudo identificarse ningún factor común que justificase este fenómeno, [107]. Unos años más tarde el Departamento de Salud de Ohio emitió un informe en el que se hacía referencia a que 6 de los 24 casos que se habían reportado como integrantes del referido “acúmulo” no correspondían a EM si no que habían sido errores de diagnóstico y 2 más no eran residentes locales de manera que, una vez realizados los ajustes estadísticos oportunos, aunque la prevalencia en Galion seguía siendo alta, podría considerarse dentro del rango esperado.

En De Pue (Illinois, EEUU), población de escasos 2.000 habitantes, se estudió otro fenómeno similar ocurrido a finales de los años noventa del siglo pasado; se notificaron 9 casos de EM la totalidad de los cuales había comenzado con los síntomas entre 1971 y 1990. En base a las tasas estimadas de incidencia en dicha población se consideró que este número de casos excedía, con mucho, las cifras referidas y los autores consideraron la existencia de un posible factor ambiental que justificara lo sucedido, en este caso se trataría de la exposición al zinc, que podría haber contaminado el suelo o el agua, dada la existencia de un horno de fundición de zinc en dicha localidad, [108].

4.5. Epidemias y clusters

El zinc también fue comunicado como un posible factor “favorecedor” en el desarrollo de la enfermedad en un estudio publicado en 1987 en el que se recogieron 11 casos de EM en un periodo de 10 años, 1970-1979, entre los empleados de una fábrica de manufactura de este metal cuando lo esperado es que hubieran aparecido, como mucho, entre 2 y 4 casos; sin embargo, los autores no pudieron encontrar diferencias significativas entre la exposición al zinc en aquellos trabajadores que desarrollaron la enfermedad frente a aquellos otros que no lo hicieron; todos los sujetos estudiados, pacientes y controles, trabajadores de la fábrica, tenían niveles plasmáticos de zinc más elevados que los enfermos de EM, y también los controles, que no trabajaban en ella, [109].

En 1994, un antiguo residente de El Paso (Texas, EEUU), afectado de EM, notificó al Departamento de Salud de Texas la existencia de un posible *cluster* de la enfermedad entre personas que habían pasado su infancia en las áreas de Kern Place, Mission Hills y Smelertown, en El Paso. Al principio de la investigación, surgió la preocupación sobre el posible impacto de una fundición de metal existente en la localidad que había demostrado tener contaminado el aire y el suelo con altos niveles de metales como plomo, arsénico, zinc y cadmio y la influencia de la exposición a los mismos que hubieran podido experimentar los habitantes, sobre todo en la pre-adolescencia. De esta manera se realizó un estudio de las personas que hubieran asistido a dos escuelas primarias en El Paso entre 1948 y 1970 y, curiosamente, en la cohorte de los asistentes a una de estas escuelas, *Mesita school*, se identificaron 14 casos de EM, lo que supondría prácticamente el doble de la incidencia esperada, mientras que en la de los asistentes a la *E.B. Jones school*, no hubo ningún afectado por lo que los autores concluyen que no puede identificarse una causa concreta, sobre todo ambiental como se sospechó inicialmente, que explique estas diferencias halladas entre ambos grupos poblacionales, [110].

Otros posibles *clusters* de EM han sido publicados en Vaasa (Finlandia), Key West (Florida, EEUU), Hordland (Noruega), Heribourg (Canadá), Masfield (Massachusetts, EEUU) y Leszno y Gniezno (Polonia); apoyados por aquellos que defienden la teoría etiológica ambiental de la enfermedad lo cierto es que, en ninguno de ellos, se ha logrado identificar un agente concreto como causa de los mismos, [111], [112], [113], [114], [115], [116].

Hace apenas 2 años se ha publicado un trabajo realizado en Canadá en el que los autores proponen tres diferentes métodos estadísticos de estudio para la posible detección de clusters de EM en áreas pequeñas de población dando así mayor relevancia, que la que han tenido hasta ahora, las variaciones geográficas “microscópicas” en la distribución de la incidencia de la enfermedad; estos métodos de investigación son los siguientes:

- exploración espacial circular (*Circular Spatial Scan Statistic (CSS)*)
- exploración espacial flexible (*Flexible Spatial Scan Statistic (FSS)*)
- mapeo Bayesiano de la enfermedad (*Bayesian Disease Mapping (BYM)*)

Utilizando estos métodos de búsqueda e identificación de *clusters* realizan un estudio muy interesante en la ciudad de Winnipeg (Manitoba, Canadá) identificando como un posible acúmulo de casos de EM la parte oeste de la ciudad, así como las áreas de más elevado status socioeconómico.

Los autores concluyen que el CSS y el FSS permiten, únicamente, identificar variaciones geográficas, pero no son capaces de controlar ciertos factores “confusores” lo que podría dar lugar a infravalorar las cifras reales de incidencia al perderse algunos casos que quedarían sin identificar; por el contrario, el BYM podría desempeñar simultáneamente ambos aspectos, [117].

4.6. Estudios de migraciones

Estos estudios, que habitualmente se dividen en varios tipos (estudios en áreas con poblaciones de diferentes etnias o ancestros, estudios de migraciones propiamente dichos y estudios del fenotipo y pronóstico de la enfermedad entre diferentes grupos étnicos) nos permiten comparar las variaciones en la frecuencia de la enfermedad que experimentan aquellos grupos poblaciones que se desplazan desde unas zonas geográficas a otras donde existen diferentes prevalencias.

4.6. Estudios de migraciones

Para que este tipo de estudios carezcan de errores metodológicos es necesario que se cumplan una serie de requisitos indispensables, así, habrán de realizarse sobre un grupo de “migrantes” que sea una muestra representativa de la población del área geográfica de la que proceden y, lógicamente, el tamaño del grupo ha de ser suficiente para poder realizar comparaciones entre el país de procedencia y el de destino; de igual modo el grupo que se desplaza de una región a otra ha de tener el mismo acceso a las prestaciones sanitarias que la población nativa de dicha región “receptora”, a ser posible el mismo estatus socioeconómico y, por supuesto, será necesario conocer con precisión las características demográficas y los aspectos epidemiológicos de la EM tanto del país de origen como en el de destino.

Aunque existan, pues, debilidades propias de este tipo de estudios, gracias a ellos sabemos ya desde hace varias décadas de la existencia de un periodo de susceptibilidad de contraer la enfermedad entre los 10 y los 15 años de edad (pre-adolescencia) de manera que los sujetos que cambian de país antes de esta edad adquieren el riesgo de desarrollar la enfermedad de su nuevo país mientras que los que lo hacen después tienden a conservar el riesgo propio de su país de origen, [118]; sin embargo, datos extraídos de estudios realizados en Australia afirman que este periodo de edad podría incluso extenderse hasta la edad adulta, [119]. Con respecto a la referida edad “crítica” de 15 años, los estudios de emigrantes del Reino Unido e Irlanda al continente australiano, realizados más recientemente, parecen confirmar que juega un papel fundamental en las variaciones de la frecuencia de la enfermedad cuando se trasladan las poblaciones desde zonas de alta prevalencia a otras de baja frecuencia, [120], [121]. Muy recientemente, [122], se ha publicado una actualización de estos estudios llevados a cabo en Australia comparando los casos de EM de pacientes residentes en Tasmania, zona de riesgo moderadamente alto de la enfermedad, nacidos en la propia Australia y los de los pacientes procedentes del Reino Unido e Irlanda ya que se sabía que aquellos inmigrantes que abandonaban estos países europeos antes de los 15 años de edad, tardaban un intervalo de tiempo más largo (incluso de hasta 22 años) hasta que desarrollaban la enfermedad y, de hecho, podía concluirse que la “adquirían” en Australia, frente a los menores periodos de latencia (6 años) hasta el inicio de la enfermedad que tenían los inmigrantes que llegaban a la isla-continente

después de esos 15 años de edad. De hecho, el grueso de los inmigrantes ingleses e irlandeses que desarrollaban la EM en Australia habían emigrado después de los 15 años de manera que parece que ya habían “adquirido” la enfermedad antes de salir del Reino Unido e Irlanda, aunque aún se mantuvieran asintomáticos. En el mismo artículo los autores demuestran como la incidencia de EM en los nacidos en Australia pasó de 1,63 casos/100.000 habitantes/año durante el periodo 1941-1965 a 3,48 casos/100.000 habitantes/año entre 1966 y 1981 de manera que hipotetizan que la “introducción” de la EM en Hobart, Tasmania, desde mediados de los años 40, coincidiendo con una oleada de emigrantes del Reino Unido y de Irlanda así como de otros países tras la 2ª Guerra Mundial, podría apoyar, más aún, la teoría de que la EM es una enfermedad “transmisible” ya que no sería fácilmente explicable este incremento en el número de casos incidentales en una sola generación.

También se ha demostrado que parece existir un periodo mínimo de “exposición” de 2 años y que el tiempo de latencia puede alcanzar casi 20 años.

Otros estudios de migraciones y EM han demostrado, por ejemplo, que los descendientes de emigrantes británicos a Nueva Zelanda y Australia tienen tasas de incidencia menores que los descendientes de británicos que continúan viviendo en el Reino Unido, [48], corroborando los datos que ya se habían puesto de manifiesto en estudios anteriores, [123]; que los emigrantes de Asia o África a este país mantenían tasas de incidencia tan bajas como las de sus países de origen mientras que en sus propios hijos, ya nacidos en el Reino Unido, se incrementaba la frecuencia lo que, nuevamente, apoyaría la existencia de algún factor ambiental que pudiera explicar este fenómeno, [124]; no obstante este estudio ha sido criticado por motivos metodológicos.

En la década de los 60 se realizaron estudios entre judíos emigrantes a Israel y se demostró que, los procedentes de Europa que habían llegado a Israel antes de los 15 años de edad, tenían una frecuencia de EM menor que los que lo habían hecho a edades posteriores y similar a los que venían de otras zonas de baja incidencia como Asia o África, afianzando, otra

4.6. Estudios de migraciones

vez, la teoría primordialmente ambiental de la enfermedad, [125]; sin embargo estudios posteriores llevados a cabo en Israel entre descendientes de emigrantes de distinta procedencia han obtenido resultados diferentes, así, los hijos de emigrantes procedentes de Europa tiene la misma frecuencia que sus padres y mayor que la de los hijos de padres asiáticos o africanos mientras que los hijos de progenitores procedentes de África o Asia tienen mayor prevalencia de la enfermedad que sus padres lo cual apoya la existencia de una susceptibilidad genética posiblemente modificada por algún factor ambiental, [126]; entre los descendientes de las siguientes generaciones estas diferencias tienden a disminuir probablemente por un incremento progresivo de la prevalencia entre la población asiática y africana.

Se han llevado a cabo estudios en EEUU en los que se han analizado las modificaciones en el riesgo de desarrollar EM cuando los movimientos poblacionales se realizan de norte a sur y también a la inversa; así mismo se demostró que los orientales que emigraban hacia EEUU mantenían cifras de prevalencia bajas aunque ligeramente superiores a las de sus países de origen; en Hawai se constató que los nacidos en las islas, descendientes de japoneses, mantenían su baja frecuencia de la enfermedad, sin embargo los nacidos en el archipiélago, pero con antecedentes caucásicos, tenían un riesgo menor que el de sus poblaciones de origen, [127].

Se ha publicado, en 2010, un estudio de sobre las variaciones geográficas de la EM en Francia y se ha podido comprobar que las tasas de prevalencia de la enfermedad son inferiores en aquellas zonas del país que tienen una proporción de inmigrantes superior a la media del país, como París o la costa mediterránea, mientras que en las regiones donde se registra un menor grado de inmigración, las tasas de prevalencia muestran valores superiores; estos hallazgos, no obstante, no son suficientes para establecer ninguna teoría definitiva que permita relacionar, única y exclusivamente, las variaciones geográficas de la enfermedad y los movimientos migratorios, [128]. En las Antillas Francesas la enfermedad era prácticamente desconocida, sin embargo una ola de inmigración desde estas islas a la Francia continental en los años 60 fue seguida de otra de retorno de estos emigrantes, en la década de los 80, lo cual originó un manifiesto incremento del número de casos durante los años 90 y para explicar este fenó-

meno se recurrió a las consabidas teorías de disminución en la exposición solar así como a infestaciones intestinales, por parásitos en la infancia en aparente relación con la “teoría de la higiene”, [129].

En los últimos años se han realizado otros estudios de migraciones que han contribuido a nuestro conocimiento de estas posibles influencias genético-ambientales en situaciones de movilidad geográfica. En Oslo, los inmigrantes de Oriente Medio, sobre todo de Irán, tenían un marcado incremento de la prevalencia, tras un corto periodo de residencia en la capital noruega, frente a otros inmigrantes no occidentales lo que apoyaría la teoría de que los habitantes de Oriente Medio tienen una mayor susceptibilidad genética para la EM, [130]. Hallazgos similares se han reportado desde Suecia, [131], y Canadá, [132], de manera que la prevalencia entre estos inmigrantes llegaba a ser, incluso, superior a la de los propios nativos suecos o canadienses.

También conocemos estudios clásicos, algunos de ellos con 30 años de antigüedad, que han analizado las modificaciones en la frecuencia de la enfermedad cuando los movimientos poblacionales se llevan a cabo dentro de un mismo país; así, Kurtzke, demostró en 1985 al estudiar la movilidad geográfica de unos 5.000 soldados dentro de los propios EEUU y observó que aquellos que se desplazaban desde el norte o las zonas centrales del país hacia regiones meridionales tenían menos riesgo de desarrollar la enfermedad y como el riesgo se incrementaba si el desplazamiento se llevaba a cabo en sentido inverso, [133].

Todo lo referido previamente, resultado de estudios de migraciones, volvería a apoyar la teoría de la susceptibilidad genética de las poblaciones, influenciada por algún factor ambiental que probablemente actuase antes de la adolescencia, en el desarrollo de la EM.

A este respecto hemos de considerar, con mayor detenimiento, las características genéticas de las poblaciones, sobre todo en aquellos casos donde estudiamos áreas geográficas en las que existan individuos de diferentes etnias y ancestros, tal como ocurre entre algunas pobla-

4.6. Estudios de migraciones

ciones indígenas como los maoríes, en Nueva Zelanda, [134], o los samis, en la parte norte de Noruega, [135], [136], entre los que se ha evidenciado un menor riesgo de padecer la enfermedad que el resto de la población general de esos países. Un estudio realizado en la región de *British Columbia* (Canadá) demuestra como la progresión de la enfermedad, hasta alcanzar el grado de dependencia, es más rápida en los pacientes originarios de dicha región que la de los “no aborígenes”, [137]. Los hispanos californianos tienen con mayor frecuencia una forma remitente recurrente de la enfermedad y una edad media de inicio menor comparados con la población blanca no hispana, [138]. Los pacientes afroamericanos tienen, más frecuentemente que los americanos blancos (de origen caucásico), múltiples síntomas al inicio de la enfermedad, más formas ópticoespinales y una más rápida progresión hasta alcanzar valores de 6.0 en la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), [139], [140].

En resumen, aunque todos estos estudios contribuyen a un mejor conocimiento de las posibles interacciones entre los factores ambientales y la predisposición genética del individuo, algunas controversias permanecen pendientes de dilucidar, por ejemplo la edad “crítica” a la que ha de producirse la migración, así como las posibles diferencias étnicas que pueden influir en el fenotipo de la propia enfermedad e incluso el impacto originado por las diferencias socioeconómicas entre las poblaciones migrantes y las originarias de los propios países de destino. Por otra parte, también hemos de señalar, que estos estudios de migraciones tienen, como algunas de sus mayores limitaciones, el que la población migrante puede no ser representativa de la población general de la de su país de origen tendiendo a ser más joven, más sana y con un status socioeconómico más elevado así como el hecho de que los emigrantes pueden tener diferencias, en su país de acogida y respecto a la población autóctona, en el acceso a los servicios sanitarios, como ya hemos señalado en otros apartados previos de nuestro propio estudio.

4.7. Epidemiología genética

4.7.1. Predisposición racial

Sabemos que la EM se desarrolla en individuos que son genéticamente susceptibles. Diferentes estudios, en los que han tratado de controlarse los posibles factores de confusión, muestran como la frecuencia de la enfermedad es más baja en unas determinadas razas como los afroamericanos, mejicanos, chinos, japoneses o filipinos; sin embargo, las cifras más elevadas de casos se documentan entre individuos de raza blanca, [141], y, dentro de esta raza, los escandinavos son los más proclives al desarrollo de la enfermedad siendo en esta idea en la que se sustenta la teoría de la propagación de la enfermedad, inicialmente, a través de las expediciones vikingas y, ya más recientemente, en el siglo XIX, en una segunda oleada de migraciones de individuos procedentes de estos países cuando se habría producido una nueva “expansión” de dicho material genético, tal como hemos referido con anterioridad en este mismo trabajo.

Además, en un mismo país en el que convivan varias razas, por ejemplo EEUU, donde las condiciones ambientales podrían considerarse “comunes” a todos los individuos de las diferentes etnias que conforman la población, también se cumple este paradigma entre las razas blanca, negra, esquimal, india u oriental; esto nos lleva a teorizar sobre la existencia de algún factor genético que confiere mayor susceptibilidad a unas poblaciones y que hace más resistente a otras razas al considerar el riesgo de desarrollar la enfermedad como ocurre en África o Asia. También es curioso el hecho de que, en la propia raza negra, la prevalencia de la enfermedad en África sea muy baja mientras que vemos como se incrementa en la población negra afroamericana, aunque nunca llegue a alcanzar los valores de los americanos de raza blanca; no está claro que tanto influye, en estas variaciones, la propia mezcla de los genes de los afroamericanos con la raza blanca o los diferentes factores ambientales a los que se exponen al migrar a América, [142].

4.7. Epidemiología genética

Algo similar ocurriría entre otros grupos poblacionales como los lapones, esquimales, gitanos húngaros, indios americanos, aborígenes australianos o maoríes neozelandeses que tienen tasas significativamente más bajas de la enfermedad aun viviendo en zonas que pueden considerarse de medio e incluso alto riesgo de desarrollo de la EM, [143].

Se ha reportado, incluso, “ausencia de EM y otras enfermedades desmielinizantes, como la Neuromielitis Óptica (NMO)” en grupos indígenas mejicanos, los *lacandones*, tribu de origen maya que habita en las selvas fronterizas entre Méjico y Guatemala, en el estado de Chiapas, y ello parece debido a su particular perfil genético ancestral que apenas se ha modificado a lo largo de los últimos cinco siglos, tras la conquista española del continente americano, como sí ha ocurrido con otros grupos étnicos originarios de dichos territorios en los que se está constatando un incremento progresivo de la frecuencia de la enfermedad, así como también al hecho de la exposición de esta tribu a determinados agentes infecciosos, sobre todo gastrointestinales, que podrían ejercer un factor “protector” en el desarrollo de este tipo de enfermedades autoinmunes, [144].

Tampoco se han reportado caso de EM entre otros grupos “puros” de indios americanos como los *aymaras* peruanos, los *xingu* y los *yanomamis* de Brasil o los *mapuches* chilenos, siendo similares al caso de los *lacandones*, las hipótesis barajadas para explicar este fenómeno, [145], [146].

4.7.2. Agregación familiar

Estudios en familias

Los estudios epidemiológicos de la EM en distintos miembros de una misma familia han suscitado interés desde hace años de manera que se llevan a cabo, de forma sistemática y repetida, tratando de esclarecer datos que aporten una mayor preponderancia a los factores genéticos o, por el contrario, a los aspectos ambientales, prestando interés, sobre todo, a todas

aquellas circunstancias “especiales” que puedan acontecer en dichas familias como la endogamia de los progenitores, la existencia de gemelos, adopciones, o migraciones de unos miembros y permanencia en el área geográfica de origen de otros integrantes de esa misma familia. Este interés queda reflejado en el hecho de haber encontrado, en un meta-análisis realizado en 2013, más de 500 estudios relacionados con el “riesgo familiar” de la enfermedad, [147]. Sin embargo, a pesar de este vasto cuerpo doctrinal, los resultados no han sido consistentes, atribuyéndose todo ello a la diferente metodología utilizada en los diferentes estudios, de manera que no han podido reproducirse los hallazgos entre unos y otros estudios perpetuándose la incógnita del papel jugado por la genética y por las influencias ambientales en el desarrollo de la enfermedad; claro ejemplo de lo que señalamos son los dispares resultados que notifican Westerlind y colaboradores, en el año 2014, con respecto al prácticamente “exclusivo” componente hereditario en la EM entre la población sueca, [148], y los aportados por los italianos, Ristori et al, en 2006, [149], con respecto a la influencia de los factores ambientales a los que resultan expuestos los pacientes sobre todo en la infancia y pre/adolescencia tal como se demostró en estudios posteriores, [150].

Las primeras notificaciones de “formas familiares” de la enfermedad datan de 1933, [151].

Habitualmente no suelen existir más que dos, tres o, a lo sumo, cuatro casos de la enfermedad en una misma familia siendo extremadamente infrecuente la existencia de familias extensas con muchos miembros afectados, [152] y cuando esto acontece es mucho más común la existencia de varios miembros de una misma generación afectados por la enfermedad que la ocurrencia de casos en varias generaciones diferentes de esa familia. Esto explicaría, al menos en parte, un patrón “de herencia” de tipo poligénico y la aparente “escasez” de genes de elevada penetrancia, en el caso de que realmente existan, en este mecanismo hereditario de la EM, [153].

Es sobradamente conocido, ya desde los años 90, que entre un 5 % y un 26 % de los pacientes con EM tienen uno o varios miembros de la familia afectados por la enfermedad, [154], [155]

4.7. Epidemiología genética

lo cual es mucho más elevado de lo que se esperaría para una enfermedad que no tuviera una “base genética predisponente”.

Los familiares de primer grado, sobre todo los hermanos, tienen hasta un 2-5 % más de riesgo de desarrollar la enfermedad, [156] y alrededor del 1 % es el riesgo que tienen los parientes de “segundo grado” mientras que el riesgo de la población “general” de estar afectada por EM oscila entre 0.1-0.2 % aproximadamente. En el caso de los “hermanastros”, en los que únicamente se comparte uno de los progenitores, el riesgo de desarrollar la enfermedad oscila entre el de los hermanos con ambos padres comunes y la población general, [155], [157].

Podemos comprobar, en la figura 4.6, como el riesgo de padecer la enfermedad va disminuyendo a medida que los miembros de la familia van compartiendo menos bagaje genético:

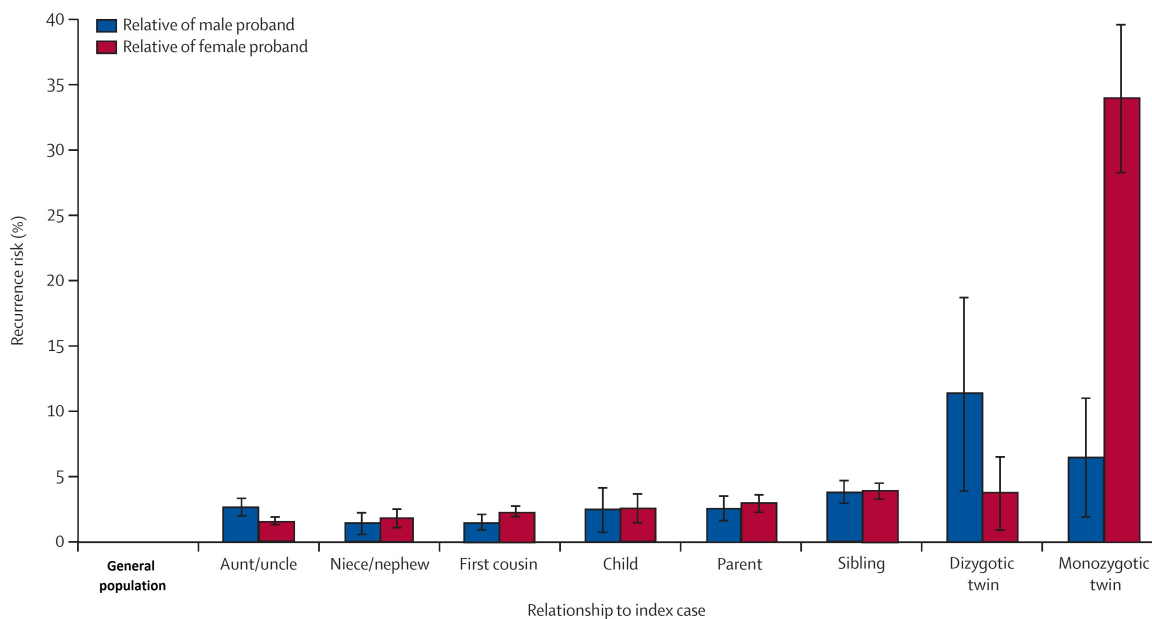


Figura 4.6.: Age-adjusted percentage recurrence risks for relatives of multiple sclerosis probands. Data from Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 12877-82.

La probabilidad de transmitir la enfermedad a la progenie, cuando solamente uno de los padres se encuentra enfermo, se incrementa de forma evidente cuando es la madre la que tiene la EM; este hecho se conoce como “*parent of origin effect*”, [157] y se teoriza sobre la posible

influencia de algún factor hormonal femenino, o de otro tipo, en la exposición fetal intrauterina o en el parto.

Se han realizado estudios en poblaciones de padres consanguíneos para tratar de determinar si este tipo de uniones constituye un factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad entre sus descendientes, aunque obviamente, los resultados no son concluyentes dada la escasez de este tipo de “ligamientos” parentales en aquellos países donde la frecuencia de la enfermedad es elevada; sin embargo, un estudio reciente realizado en Arabia Saudí donde, al igual que en otros países de Medio y Lejano Oriente, las uniones consanguíneas sí son relativamente frecuentes, ha permitido demostrar la existencia de una tendencia, que no significación estadística, de que haya otros miembros de la familia afectados por la enfermedad de manera que, aunque los datos son preliminares y requerirán estudios posteriores, los autores se preguntan si la consanguinidad parental podría ser, por sí misma, un factor de riesgo de desarrollo de la EM, [158]. Un estudio del *Canadian Collaborative Project on Genetic Susceptibility to MS* ha valorado el impacto de la endogamia en la descendencia de padres consanguíneos con respecto al riesgo del desarrollo de EM y ha encontrado que éste se incrementa, hasta en 4 veces, en los hermanos de los casos “problema” con respecto a aquellos que descienden de uniones en las que no se produce consanguinidad/endogamia, [159].

Cuando se estudian formas esporádicas y formas familiares tratando de identificar diferencias desde el punto de vista clínico, incluso revisando series muy amplias de individuos, no se logran identificar variaciones que resulten significativas, [160].

Estudios en gemelos

Los estudios realizados en gemelos, para cualquier enfermedad, son muy útiles para demostrar que cuando la concordancia entre ambos hermanos es del 100%, si son monocigóticos, la causa de la enfermedad ha de ser, necesariamente, exclusivamente genética, pero si el grado de concordancia es menor es lógico pensar que exista una evidente influencia ambiental, so-

4.7. Epidemiología genética

bre la base genética, para el desarrollo de la enfermedad en cuestión incluso compartiendo la totalidad del *background* genético.

Los principales estudios entre hermanos gemelos, en el ámbito de la EM, se han realizado en cohortes francesas, británicas, danesas, italianas, canadienses y norteamericanas.

En el caso de que los gemelos sean “idénticos”, cuando uno de ellos tiene la enfermedad, el otro hermano tiene hasta 200-300 veces más riesgo relativo de estar afectado que el que le correspondería a la población general, [161], [162].

En la EM sabemos desde hace casi 30 años que las tasas de recurrencia de la enfermedad varían entre el 5% en el caso de gemelos dicigotos y el 20-30% aproximadamente en el caso de los monocigotos, [163] de manera que la carga genética, por si sola, no parece ser suficiente para el desarrollo de la enfermedad ya que, incluso entre los gemelos monocigotos, las tasas se alejan considerablemente del 100%. Esto es aún más evidente en las poblaciones europeas septentrionales donde las tasas de concordancia entre gemelos monocigotos son aproximadamente el doble que la que se observa entre las poblaciones meridionales tal y como queda reflejado en el artículo de Ristori al que hemos hecho referencia previamente, [149]. La tasa de concordancia de la enfermedad entre gemelos dicigotos es mayor que la que presentan los hermanos no gemelos (5,4% frente a 2,9%) según datos extraídos del estudio canadiense, [161].

Estudios de adopción

Los estudios realizados en niños adoptados, por padres sanos, y que posteriormente desarrollan la enfermedad, así como los de padres afectados por EM que adoptan niños, nos proporcionan una interesantísima fuente de conocimiento respecto a la influencia de la genética y del ambiente ya que, como es lógico pensar, si la causa del desarrollo de la enfermedad fuera, exclusivamente, determinada por el ambiente, los miembros no biológicos de una misma familia tendrían, todos ellos, el mismo o muy parecido riesgo de enfermar y, sin embargo, se ha comprobado que esto no es así de manera que la participación genética habrá de ser indiscutible.

En estas consideraciones se basan algunos de los estudios realizados al respecto como aquellos llevados a cabo con pacientes con EM, que fueron adoptados antes del año de edad, y pacientes con EM que, a través de la adopción, tienen familiares (hermanos o hijos), demostrándose que en estos parientes “no biológicos” la frecuencia de la enfermedad es más o menos similar a la prevalencia estimada para la población general, [164], [154]; estos resultados apoyan claramente la existencia de una base genética en la predisposición y desarrollo de la enfermedad.

Sin embargo, aunque son muy pocos los niños adoptados por parejas en las que ambos progenitores estén afectados por EM, sabemos que estos niños desarrollan la enfermedad con mayor frecuencia que aquellos en los que únicamente uno de los dos miembros de la pareja esté enfermo, [165].

4.7.3. Genética molecular

Como hemos venido señalando la EM tiene una compleja base etiológica en la que la configuración genética del individuo parece conferirle una determinada predisposición para el desarrollo de la enfermedad y, como también sabemos, dependiendo de la “carga” genética que se comparta, el riesgo de padecer la enfermedad variará entre unos y otros miembros de una misma familia.

Cuando se realizan estudios de genética molecular en enfermedades como la EM, en las que se entiende que existe una base hereditaria poligénica, se suelen seguir dos tipos de estrategias:

- *estudios de ligamiento*, en los que se analiza el genoma completo de las familias afectadas por la enfermedad de manera que se estudian múltiples marcadores polimórficos buscando si un determinado marcador genético se transmite junto con el rasgo de la enfermedad; de esta manera no es necesario considerar la presunción patogénica de un determinado gen.

4.7. Epidemiología genética

- *estudios de asociación de “genes candidatos”*, en los que se valoran aquellos determinados genes que, por su función concreta, se piensa que pueden tener un papel “relevante” en el mecanismo patogénico de la enfermedad; en el caso particular de la EM suelen estudiarse genes que codifican moléculas relacionadas con el sistema inmune o con la mielina.

Los estudios de ligamiento mediante análisis completo del genoma son “sencillos” de realizar porque, como ya hemos apuntado, la EM tiene dos características que facilitan el que puedan llevarse a cabo; en primer lugar, el hecho de que, habitualmente, no suelen existir más que dos o tres miembros afectados, a lo sumo cuatro, en una misma familia y, casi siempre, formando parte de una misma generación y, en segundo lugar, por la “rareza” de alelos de “elevada penetrancia”, en el patrón hereditario de la enfermedad.

A partir de estos estudios de ligamiento conocemos que no se ha identificado la existencia de un único gen que determine la susceptibilidad a la enfermedad si no que, por el contrario, se han visto varias regiones cromosómicas que parece podrían contribuir a determinar esta predisposición estando la mayor parte de ellas relacionadas con el denominado “sistema antigénico leucocitario humano” (*Human Leukocyte Antigen (HLA)*), conjunto de moléculas implicadas en el reconocimiento inmunológico y en la señalización entre células del sistema inmunitario, integrante del conocido en humanos como CMH.

Así sabemos que en las familias donde existen varios miembros afectados frecuentemente se identifican “ancestros” que tienen “tasas” de HLA-DRB1*15:01, principal alelo “de riesgo” para el desarrollo de la EM, mucho más elevadas que las esperadas en la población general, aunque estos hallazgos, desgraciadamente, no han podido ser confirmados ni reproducidos en otros estudios similares, [166], [167].

Los genes HLA, unos 252 aproximadamente, se localizan en el brazo corto del cromosoma 6 humano, concretamente en la región 6p21, y la mayor parte de ellos están relacionados con el desarrollo, maduración y funcionalidad del sistema inmune. Estos antígenos HLA se

4. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

expresan de forma co-dominante y a cada mitad del genotipo-HLA que un individuo recibe de cada uno de sus progenitores se le denomina haplotipo. El extremado polimorfismo que caracteriza a esta región genética y el fenómeno conocido como “desequilibrio de asociación o de ligamiento”, consistente en la aparición de combinaciones preferentes en un mismo haplotipo, dificultan en gran medida la identificación de variaciones relevantes que condicionen el desarrollo de la EM.

En Europa el polimorfismo más relacionado con la EM es, como hemos referenciado anteriormente, el HLA-DRB1*15:01 y su presencia incrementa el riesgo de padecer la enfermedad hasta 3 veces con respecto a la población general, [168].

Sabemos que existen otros polimorfismos HLA que juegan un papel, aunque secundario y parece que lo hacen únicamente en presencia del HLA-DRB1*15:01, en la predisposición a padecer la enfermedad y entre estos cabe reseñar los DQA1*01:02, DQB1*06:02, A*02:01, DRB1*03:01, DQB1*02:01, DRB1*13:03 y DQB1*03:01, [153], tal como quedan recogidos en la tabla 4.2

	OR	RAF	-log(p)
HLA-DRB1*15:01	3.10	13.3 %	320.0
HLA-A*02:01	1.37†	25.9 %	22.0
HLA-DRB1*03:01-DQB1*02:01	1.26	14.6 %	9.4
HLA-DRB1*13:03-DQB1*03:01	2.40	0.9 %	10.9
rs9277535_G‡	1.28	24.9 %	26.4

The statistical significance for each allele is conditional on the alleles above it in the table. RAF refers to allele frequency in the UK population. $-\log(p)$ refers to the negative log of the p value in the combined analysis reported by the International Multiple Sclerosis Genetics Consortium and the Wellcome Trust Case Control Consortium 2. OR-odds ratio. RAF-risk allele frequency. †This allele exerts a protective effect so the OR on the risk scale would be 0.73. ‡This single-nucleotide polymorphism is in linkage disequilibrium with HLA-DPB1*03:01.

Tabla 4.2.: Established multiple sclerosis risk alleles in the major histocompatibility complex (Sawcer, S. 2014).

4.7. Epidemiología genética

Lo que aún no está claro, hoy en día, es si es el propio haplotipo el que confiere la susceptibilidad o si el haplotipo HLA se encuentra en desequilibrio de ligamiento con otro gen, todavía no identificado, que es el que confiere realmente esta predisposición.

También se ha demostrado que algunos haplotipos parecen conferir cierto grado de “resistencia” frente al desarrollo de la enfermedad como ocurre con el HLA-DRB1*14, [168] o el HLA-A*02:01, [169].

En los últimos años se han realizado estudios de asociación del genoma que han evidenciado la existencia de algunos alelos, ajenos al sistema HLA del CMH, que confieren riesgo de que el individuo se vea afectado por la enfermedad, como los denominados “polimorfismos de un solo nucleótido” (*Single-nucleotide Polymorphisms* (SNPs)) como, entre otros, el SNP rs6897932 del gen IL7R (codifica receptores para esta citocina proinflamatoria), [170], [171] de manera que en la variante asociada a la EM se incrementa la cantidad de receptor soluble con respecto a la cantidad que se encuentra unida a la membrana celular.

En la tabla 4.3 quedan referenciados los principales estudios llevados a este respecto, [153]:

4. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

	Population	Cases	Controls	SNPs
IMSGC(2007)	UK and USA	931	Parents	334 923
WTCCC1(2007)	UK	975	1466	12 374
Comabella et al (2008)	Spain	242	242	428 867
Aulchenko et al (2008)	Netherlands	45	195	250 000
Baranzini et al (2008)	Various	978	883	551 642
De Jager et al (2009)	USA	860	1720	709 690
ANZgene (2009)	Australia and New Zealand	1618	3413	302 098
Sanna et al (2010)	Sardinia (Italy)	882	872	555 335
Nischwitz et al (2010)	Germany	590	825	300 000
Jakkula et al (2010)	Finland	68	136	297 343
IMSGG & WTCCC2 (2011)	Various	9772	17376	475 806
Patsopoulos et al (2011)	Various	1453	2176	906 600
Matesanz et al (2012)	Spain	296	801	130 903
Martinelli-Boneschi et al (2012)	Italy	197	234	277 866

Tabla 4.3.: Genome-wide association studies in multiple sclerosis (Sawcer, S. 2014).

Analizando de manera conjunta estos estudios han podido llegar a identificarse hasta 110 variantes alélicas, fuera del CMH, asociadas a una mayor predisposición para el desarrollo de la EM; lógicamente será necesario profundizar en el análisis de los datos obtenidos, así como continuar realizando estudios en estas direcciones, para intentar confirmar los hallazgos de los llevados a cabo hasta el momento actual.

Así, podemos resumir que los recientes estudios de asociación del genoma que incluyen el análisis completo de todas las variantes de un gen candidato han resultado ser más útiles que los estudios de asociación de genoma basados en el estudio de polimorfismos de un solo nucleótido a la hora de identificar nuevos posibles genes que confieran susceptibilidad de desarrollar la EM; mediante este tipo de estudios se han detectado, recientemente, 58 genes asociados de manera significativa con la enfermedad, incluyendo 20 que no habían sido identificados previamente en estos estudios SNPs y se han podido replicar, en estudios diferentes, hasta un 80% de las asociaciones “genes-EM” conocidas de antemano, [172].

4.8. Epidemiología ambiental

A modo de conclusión cabe pensar que, posiblemente, existe heterogeneidad genética en la EM, es decir que existen diferentes genes causales en diferentes individuos y que todas las variantes genéticas identificadas como potenciales factores de riesgo de la enfermedad pueden proporcionar información crucial sobre el origen de la EM e incluso facilitar el desarrollo de terapias “individualizadas” eficaces y seguras.

4.8. Epidemiología ambiental

Ya hemos dejado patente que desde que se conoce la enfermedad y atendiendo a los resultados de los estudios de migraciones, a su distribución geográfica tan característica y a la elevada discordancia existente entre gemelos idénticos, se ha barajado la posibilidad de que la EM tenga un origen ambiental determinada por la exposición a uno o varios factores de este tipo sobre todo durante la gestación, la infancia y la preadolescencia, pero también incluso en la edad adulta, aunque también hemos señalado que es difícil establecer esta evidencia de causalidad dados los prolongados periodos de tiempo que pueden transcurrir entre la exposición al, o a los, factores “del entorno” y el momento de comienzo de los síntomas o en el que se realiza el diagnóstico.

De esta manera podemos reseñar un sinnúmero de factores ambientales que han sido considerados como posibles desencadenantes o facilitadores de la enfermedad al igual que algunos otros podrían considerarse como “protectores” frente a la misma, [173]. Entre los primeros cabe señalar:

- agentes infecciosos como algunos virus (Epstein-Barr, herpes humano tipo 6 [HHV-6], el del sarampión, los coronavirus, paramixovirus, togavirus...), tifus (*Rickettsia*), *Chlamydia pneumoniae*, etc.
- exposición solar, niveles de vitamina D, hábito tabáquico, factores dietéticos, tipo de actividad laboral, convivencia con animales domésticos, traumatismos, radiaciones ionizantes, tóxicos ambientales, etc.

De entre todos ellos, los que más interés han suscitado clásicamente, destacan el VEB y la vitamina D por su potencial papel en el desarrollo patogénico de la enfermedad. Desde luego ninguno de los dos ha podido establecerse, de manera definitiva, como causa de la EM, pero ciertas evidencias tampoco han permitido descartarlos de forma rotunda, como ha ocurrido con otros factores que se han propuesto pero que han carecido de evidencia científica demostrable, plausibilidad biológica o de ambas circunstancias.

4.8.1. Agentes infecciosos

Con respecto a la posible existencia de un agente infeccioso como agente causal de la enfermedad hemos de recordar que no ha podido ser identificado, de ningún tipo, en los tejidos de los pacientes afectados por EM. Sin embargo, hay una serie de hallazgos que parecen apoyar el que exista un vector infeccioso que participe en la etiología de la enfermedad, [174]:

-1) algunas infecciones víricas, tanto naturales como experimentales, producen fenómenos de desmielinización en los animales, tras largos periodos de incubación, y cursan con agudizaciones y recurrencias.

Entre ellas se encuentran las producidas por un *Paramixovirus*, el del “moquillo canino” (*canine distemper virus*), que da lugar a una destrucción directa de los oligodendrocitos, y por tanto desmielinización, en ausencia de respuesta inflamatoria, y al que ya hemos hecho referencia anteriormente como posible “responsable” del *cluster* de EM que ocurrió en las *Faroe Islands* durante la ocupación de las mismas, en la Segunda Guerra Mundial, por parte de tropas de soldados británicos a los que acompañaron perros que pudieron actuar como “vectores” de transmisión de este agente. Se han reportado casos de ratas, ratones y primates que desarrollan una encefalomiелitis aguda que cursa con desmielinización, de mecanismo no bien establecido, tras resultar infectados por la estirpe neurotrópica del *Coronavirus de la hepatitis murina*. Otros, como los *Togavirus*, producen desmielinización mediada por respuesta inmune a nivel del propio SNC en las ratas y en los ratones a los que se les inocula directamente en el cerebro. El *Picornavirus de la encefalitis murina* produce, en los ratones del laboratorio, desmielinización en el SNC mediada por una res-

4.8. Epidemiología ambiental

puesta inmune determinada por la activación local de los linfocitos mediante el llamado “efecto de proximidad” (*bystander effect*), [175].

-2) otras viriasis, en humanos, dan lugar a procesos desmielinización en el SNC, de tipo subagudo, que comparten algunas características con la propia EM.

Así ocurre con el virus del sarampión que da lugar a la panencefalitis esclerosante subaguda en la que la desmielinización está mediada por apoptosis de los oligodendrocitos y respuesta inmune frente al propio virus, [176]; en el caso del poliomavirus de John Cunningham JCV, la desmielinización de la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) es debida a infección directa de los oligodendrocitos, [177]; el HTLV-1 origina la paraparesia espástica tropical que es una mielopatía que comparte algunas similitudes con la forma primaria progresiva de la EM, [178] y, finalmente, el virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH también causa una mielopatía progresiva desmielinizante en la fase de SIDA, [179].

-3) algunos pacientes con la enfermedad tienen respuestas inmunes alteradas frente a ciertos virus y los brotes de la EM pueden desencadenarse por algunas infecciones virales.

Algunos integrantes de la familia *herpesviridae* se han puesto en relación con la etiología de la enfermedad; el virus Varizela Zoster VVZ puede, al reactivarse, dar lugar a brotes de EM, [180], el virus Herpes Simple VHS se ha aislado en cerebros de pacientes con EM y también produce desmielinización en ratones de experimentación, [181], y del humano tipo 6 (VHH-6), que afecta al 90% de la población en la infancia y tiene gran neurotropismo, se han identificado algunas secuencias de su Ácido Desoxirribonucleico (ADN) en placas de EM y oligodendrocitos circundantes, [182] aunque también se ha identificado este mismo agente en cerebros sanos; las vacunaciones frente a la gripe y a la hepatitis B se han notificado, en algunos trabajos, como responsables del empeoramiento de la enfermedad en forma de aparición de brotes de la misma, [183].

Como hemos apuntado anteriormente uno de los virus que más se ha estudiado en relación con la EM es el VEB. Es un miembro de la familia *herpesviridae* que infecta a la gran

mayoría de la población, alrededor del 90%, habitualmente en la infancia dando lugar a una clínica totalmente inespecífica e indistinguible de otras muchas afecciones virales propias de esa edad, o incluso comportándose de manera totalmente asintomática, mientras que cuando la infección se retrasa en el tiempo, hasta la adolescencia o la edad adulta, como suele ocurrir en poblaciones europeas o norteamericanas, con alto nivel de desarrollo, hasta un 30-50% de los pacientes desarrollarán una mononucleosis infecciosa. Durante la fase final del periodo de incubación de la primoinfección o al inicio de la de sintomatología aguda, el sistema inmune generará anticuerpos específicos frente a algunas partes del virus que podrán identificarse en suero y serán de tipo IgM, pero este fenómeno será transitorio y al cabo de 1-2 meses los anticuerpos que se podrán identificar, de por vida, serán de tipo IgG. El virus tiene especial tropismo por los linfocitos B y las células epiteliales de la orofaringe; los linfocitos B que permanecen infectados de manera latente proliferan y son dirigidos hacia lugares específicos como la médula ósea donde el virus se acantona de forma indefinida y, periódicamente, se reactiva dando lugar a lisis celular y liberación de nuevas partículas virales “frescas”.

A pesar de que son muchos los estudios que tratan de demostrar una relación directa entre la infección por el VEB y la EM, sobre todo en los casos en los que el paciente tenga una mononucleosis infecciosa, se ha constatado que únicamente 1 de cada 900 pacientes infectados por el virus y solamente una pequeña fracción de los que experimentan una mononucleosis infecciosa van a desarrollar la enfermedad desmielinizante. Sin embargo, el que el VEB juega un papel en el curso patogénico de la enfermedad parece bastante convincente ya que, aunque la infección ocurre hasta en más del 90% de la población general, la evidencia de una infección previa por el VEB en las EM de inicio en la edad adulta es prácticamente del 100% y significativamente más frecuente en estos pacientes que en la población control. Incluso en aquellos raros pacientes con EM en los que las determinaciones serológicas de anticuerpos frente al VEB resulten negativas es muy plausible el suponer que este resultado sea, en realidad, un “falso negativo” y esté determinado porque el estudio serológico no se ha realizado analizando los anticuerpos que se dirigen frente a la totalidad de los antígenos virales. Además, la evidencia de una infección “remota” en estos pacientes se apoya en el hecho de que

4.8. Epidemiología ambiental

los anticuerpos que se evidencian son de tipo IgG y en la inequívoca evidencia de los síntomas, habitualmente años antes, cuando se hace una búsqueda concienzuda de los mismos, de manera que esta “asociación” parece difícil que pueda ser obviada. Tampoco parece que esta infección sea responsable del *maternal effect* del que ya hemos hablado anteriormente ya que, en muy raras ocasiones, se produce en la etapa fetal o en el periparto si no que, como hemos señalado previamente, suele acontecer en la infancia o preadolescencia. Incluso en las formas de comienzo infantil de la EM se han evidenciado, de forma consistente, exposiciones previas al VEB, aunque, a diferencia de los correlatos de prácticamente el 100% que se alcanzan en las formas de inicio adulto, en este grupo poblacional infantil, aunque también elevadas, las cifras varían de unos estudios a otros sin alcanzar la totalidad de los casos (86% en series canadienses frente al casi 99% de las cohortes alemanas) lo que sugeriría que, a diferencia de lo que ocurre en los adultos donde la exposición al VEB parece ser una condición indispensable, pero no suficiente, para el desarrollo de la EM, en el caso de las formas de inicio infantil esto no sería así de manera que podríamos pensar que el mecanismo patogénico de algunas formas de comienzo infantil sería diferente al de las formas de inicio en la edad adulta, [184].

4.8.2. Vitamina D

En los últimos años cada vez son más los trabajos que buscan una posible implicación del papel jugado por la vitamina D, concretamente por la disminución de sus niveles plasmáticos, en el desarrollo y curso evolutivo de la EM pues es sabido que, además de su clásico conocido papel en el metabolismo del calcio, esta vitamina tiene, entre otras, funciones antiinflamatorias, antiinfecciosas, inmunomoduladoras, antiproliferativas o que puede actuar como un neurotransmisor. Por este motivo también se ha relacionado la vitamina D con otras enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1, la artritis reumatoide o el lupus, a través de su influencia en la diferenciación de las células inmunes, así como en la modulación de las respuestas inmunitarias.

La forma activa de la vitamina D, el 1,25-dihidroxicolecalciferol ($1,25(OH)_2D_3$) o calcitriol, se genera a partir de la conversión del 7-deshidrocolesterol cutáneo en previtamina D_3 mediante la radiación UVB de la luz solar; esta previtamina es sometida a hidroxilación, fundamentalmente a nivel hepático, por la 25-hidroxilasa, y se convierte en $25(OH)D_3$ para, finalmente, por medio de la paratohormona que actúa sobre la $1-\alpha$ -hidroxilasa, sobre todo a nivel tubular renal, dar lugar al calcitriol que se libera al torrente sanguíneo para terminar uniéndose a los receptores localizados en la superficie de las células del intestino, hueso, riñón, gónadas, pulmón, páncreas, sistema cardiovascular, microglía cerebral, células inmunitarias circulantes, macrófagos, monocitos y, fundamental en el caso que nos ocupa, formas activadas de los linfocitos T y B. El complejo “vitamina D-receptor de membrana” se internaliza en la célula y forma junto al receptor X retinoide un heterodímero que, en último término se trasloca al núcleo donde transporta en el genoma los denominados “elementos respondedores de vitamina D2, -*Vitamin D Response Elements* (VDRE)-” localizados en la región promotora de muchos genes nucleares entre los que se encuentra el HLA-DRB1*15:01 que, como ya hemos señalado anteriormente, es el considerado “principal factor de riesgo genético” para el desarrollo de EM en poblaciones caucásicas. No está claro cuando la vitamina D podría jugar este papel en el desarrollo patogénico de la enfermedad, aunque diferentes estudios le confieren un rol potencial desde el periodo gestacional, lo que apoyaría el *maternal effect*, hasta la edad adulta, aunque lo más plausible es que, al igual que otros factores de riesgo, lo haga fundamentalmente en la infancia y durante la preadolescencia. Sin embargo un reciente estudio publicado en *Annals of Neurology* basado en el seguimiento longitudinal de un gran número de casos y controles nacidos en Suecia desde 1975, de los que existen un biobanco con muestras de sangre seca recogidas tras el parto, no ha podido establecer una correlación evidente entre los niveles de vitamina D en ese momento de la vida y el riesgo posterior de desarrollar EM lo cual restaría valor a la influencia de niveles de vitamina D durante el periodo intrauterino, [185].

Parece así mismo que el potencial influjo de regulación de la respuesta inmune desempeñado por la vitamina D es más marcado en mujeres que en hombres al igual que ocurre en otras

4.8. Epidemiología ambiental

estirpes de mamíferos, como los ratones de laboratorio, donde se ha comprobado que la suplementación de vitamina D les confiere protección frente a la Encefalitis Alérgica Experimental (EAE) solamente en el caso de las hembras, pero no así en los machos o en aquéllas cuando se les han extirpado los ovarios, [184].

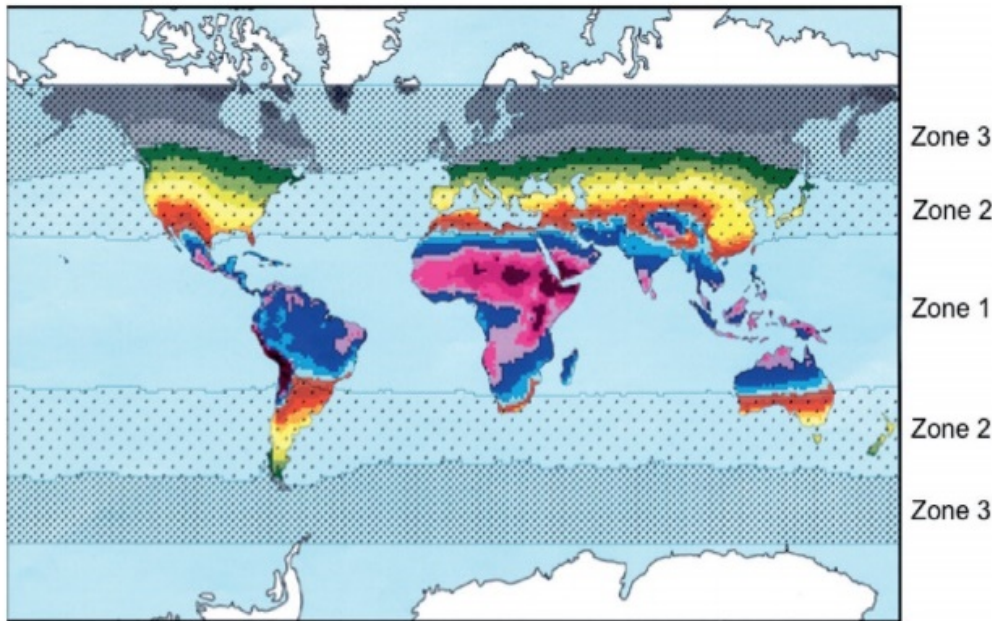
Los niveles mínimos para considerar un estado óptimo de vitamina D son aleatorios y se han establecido en base a estudios centrados en el metabolismo del calcio y de la enfermedad ósea, aunque no se ha llegado a concretar, con exactitud, por debajo de que valores se pueden considerar deficitarias las restantes funciones de la vitamina, [186] por lo que, con cierta frecuencia, también varían las cantidades diarias recomendadas de vitamina D aunque, lógicamente, estas cantidades vendrán condicionadas por los niveles de $25(OH)D_3$ que consideremos óptimas para la salud. Cuando existe una carencia de vitamina D “natural” procedente de la radiación UVB, debido a que la exposición a esta radiación de la luz solar sea escasa, podríamos suministrarla a través de la dieta, pero, por desgracia, son muy escasas las fuentes naturales dietéticas y solamente se ha encontrado en pescados azules (atún, salmón, sardinas, arenques), que forman parte fundamental de la dieta habitual de los inuits (esquimales), y en la grasa de reno, animal que los lapones suelen criar en sus granjas, siendo ambas dos poblaciones en las que, a pesar de las elevadas latitudes norte en las que viven, la prevalencia de la enfermedad es llamativamente baja. Actualmente también disponemos de algunos alimentos “enriquecidos” de manera artificial con vitamina D como cereales, leche, quesos, etc., que pueden ayudar a paliar estas referidas carencias vitamínicas.

Lo que sí parece demostrado es que en los individuos “presintomáticos” que tienen niveles más elevados de vitamina D se evidencian disminuciones de hasta un 60% en el riesgo de desarrollar la enfermedad frente a aquellos que tienen niveles por debajo de 75 nmol/l, [187]; también se ha comprobado como los niveles plasmáticos de vitamina D de los pacientes con EMRR, sobre todo durante los brotes, son inferiores a los de los controles sanos a diferencia de lo que ocurre en las EMPP donde no parecen existir estas diferencias sin que haya podido encontrarse aún una explicación definitiva para este fenómeno, [188].

A pesar de ello, a fecha de hoy, los diferentes autores no encuentran datos suficientes para recomendar suplementos orales de vitamina D para la prevención primaria de la EM e incluso se han reportado casos de pacientes con EM que interrumpieron su Tratamiento Modificador de la Enfermedad (TME) habitual y recibieron elevadas dosis de vitamina D (hasta alcanzar niveles plasmáticos superiores a 350 nmol/l) en los que se objetivó empeoramiento de la enfermedad, en forma de brotes y progresión de la misma, y complicaciones a nivel renal y neurológico en forma de pseudotumor cerebral y crisis comiciales, [189].

Dado que la exposición a la radiación UVB de la luz solar es la principal fuente natural de vitamina D y que aquella disminuye considerablemente a partir de ciertas latitudes como los paralelos 40 norte (que pasa por la parte media de España) y sur, se considera que en estas zonas geográficas existe, al menos durante 4-8 meses cada año, un déficit de radiación UVB lo que puede condicionar la existencia de niveles inferiores al rango mínimo considerado normal para esta vitamina en los individuos que las habitan tal como ocurriría en EEUU, Canadá, Reino Unido, Alemania, Australia o los países escandinavos. Esta aparente concordancia entre la distribución geográfica de la “hipovitaminosis D” y de la prevalencia elevada de EM es lo que ha llamado la atención de los investigadores, sobre todo en los últimos años, aun cuando existan excepciones manifiestas a este “principio” como las altas prevalencias observadas en Cerdeña o la práctica ausencia de la enfermedad entre los inuit que habitan en latitudes muy septentrionales; se han publicado estudios recientes en los que se demuestra que, a igual latitud, los individuos que viven en regiones más soleadas tienen menos riesgo de sufrir EM. En la figura 4.7 puede observarse la referida distribución geográfica global de la radiación UVB, [184]:

The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis.



Zone 1 = Adequate UVB 12 months/year.

Zone 2 = Insufficient UVB ≥ 1 months/year.

Zone 3 = Insufficient UVB 12 months/year.

Figura 4.7.: Global distribution of ultraviolet B (UVB) radiation expressed as the number of months estimated to be insufficient for adequate vitamin D synthesis. In zone 2 (where there is a variable insufficiency), an increasing number of insufficient months is indicated by the coloration changing from reds to oranges to yellows to greens. The darkest green indicates insufficient UVB for 11/12 months. The amount of UVB radiation also varies in zones 1 and 3 but is either always adequate (zone 1) or always inadequate (zone 3). (Reproduced with permission from Jablonski and Chaplin, 2000.) (Goodin, DS. 2014).

Sin embargo, parece que existen otros factores que pueden condicionar estas variaciones de frecuencia de la enfermedad entre poblaciones que habitan una misma área geográfica:

- cambios en el estilo de vida, sobre todo el paso del hábitat rural al urbano lo que determinaría una reducción del tiempo a la exposición solar.
- la utilización, cada vez más extendida, de medidas protectoras cutáneas (cremas con filtros antiUVB) para tratar de minimizar el desarrollo de lesiones cancerosa en la piel.

- variabilidad de las susceptibilidades genéticas existentes entre diferentes grupos raciales.

Para finalizar estas reflexiones sobre los posibles factores de riesgo ambiental en la EM hemos de hacer unas breves consideraciones sobre la influencia del hábito tabáquico, la dieta, la obesidad y la “teoría de la higiene”.

4.8.3. Tabaquismo

Los primeros estudios sobre el tabaco y la EM se realizaron en la década de los 60 del siglo pasado, aunque ha sido en los últimos años cuando se ha evidenciado una relación epidemiológica entre el hábito de fumar y el incremento del riesgo de desarrollar EM y también se han realizado estudios considerando si el tabaco podría también modificar el curso natural en la evolución de la propia enfermedad.

El mecanismo a través del cual el tabaco podría favorecer el comienzo de la enfermedad, o agravar su evolución, no son conocidos con exactitud de manera que se han propuesto diferentes teorías como las que defienden que sería la nicotina, al alterar la integridad y función de la Barrera Hematoencefálica (BHE) la responsable de la “puesta en marcha” de este fenómeno, [190], aunque otros estudios presentan resultados que contradicen esta idea e incluso confieren a la nicotina un efecto antiinflamatorio, inmunomodular y hasta neuroprotector, [191], como también se ha observado en estudios realizados en otras patologías degenerativas como la enfermedad de Parkinson. Otras sustancias tóxicas que se encuentran entre las aproximadamente 5000 que llegan a identificarse en el humo del tabaco parecen relacionarse con procesos de desmielinización y degeneración axonal, así como con empeoramiento clínico y radiológico en estos pacientes, tal como ocurre con algunos metabolitos del óxido nítrico o derivados del cianuro.

Se han realizado varios estudios prospectivos y retrospectivos y recientemente se ha publicado un metaanálisis, valorando 26 estudios, que concluyó que el tabaco podría conferir un

4.8. Epidemiología ambiental

mayor riesgo de EM en las mujeres que viven en latitudes más bajas, [192], y que son muy pocos los estudios que no han mostrado que el tabaco aumente el riesgo de padecer la enfermedad.

Otros aspectos que se han estudiado son la posible influencia de la edad de inicio del tabaquismo, así como la de la “dosis acumulada” a lo largo de los años siendo éste, y no la edad de inicio, el único de los factores que parece tener cierta influencia en el riesgo de desarrollo de la enfermedad; parece que los fumadores pasivos también pueden tener un ligero incremento de este riesgo.

Se han estudiado posibles interacciones entre el tabaco y otros factores ambientales cuya conjunción podría incrementar la posibilidad de que los individuos genéticamente susceptibles puedan experimentar la enfermedad, entre estos factores podemos reseñar el VEB, el alcohol o la vitamina D, aunque, nuevamente, los resultados son variables entre unos y otros estudios, [193].

En resumen, los mecanismos por los que el tabaquismo modifica el riesgo y posiblemente la progresión de la enfermedad son aún desconocidos y, aunque los estudios sobre el tabaco como factor de riesgo han mostrado resultados contradictorios y gran variabilidad en su diseño y análisis, lo que dificulta establecer una conclusión firme, parece que el tabaquismo, factor evitable, confiere un incremento del riesgo relativo, Odds Ratio (OR), de aproximadamente 1,5 en la EM, [194].

4.8.4. Dieta

La dieta podría desempeñar un papel importante en la patogénesis de la EM. Durante años se han propuesto muchas dietas para intentar mejorar la evolución de la EM, como la Swank-Diet o las dietas sin glucosa o sacarosa; asimismo, la evaluación del efecto de los diferentes alimentos sobre el proceso inflamatorio y autoinmune implicado en la EM ha sido investigada por muchos científicos.

La base en la que se sustenta esta posible influencia de los alimentos estriba en el hecho conocido de que las moléculas de la dieta ejercen una importante influencia en el metabolismo, ya que modulan la expresión de la actividad de enzimas, hormonas, factores de transcripción y receptores. Parece que uno de los mecanismos fundamentales implicados en esta influencia de la dieta en la EM es el que se lleva a cabo a través de la regulación que se ejerce sobre el metabolismo de los ácidos grasos, así, ya en los años 50, los estudios de Swank demostraron que un incremento del consumo de grasas se relacionaba con la identificación de un mayor número de casos, [195]; por el contrario, cuando se seguía a lo largo de muchos años a pacientes a los que se les prescribía una dieta baja en grasas se constataba que experimentaban un escaso deterioro neurológico, [196].

Además de los estudios sobre la influencia de las grasas de la dieta sobre la EM se han realizado otros múltiples estudios tratando de dilucidar la posible influencia de la leche de vaca, [197], de algunos polifenoles, como los contenidos en verduras, frutas, soja o té, en base a su potencial efecto antioxidante, [198], de vitaminas como la A, [199], la B12, [200] y la D (y, por ende, su posible implicación terapéutica mediante la administración de suplementos de las mismas), de la leche materna, [201], e incluso del alcohol, [202], aunque los resultados de estos análisis no han resultado definitivos ni concluyentes.

Como conclusión podemos considerar que los estudios que se han realizado para tratar de establecer la posible influencia de la alimentación en esta enfermedad han ido incrementándose en número desde los primeros publicados por Swank en 1950 pero, además de que muchos de estos trabajos cuentan con innumerables sesgos (época en la que se realizaron, número de participantes, ausencia de consideraciones respecto a los tratamientos específicos de la enfermedad, etc.), no existe, hoy en día, suficiente evidencia como para poder hacer una recomendación específica al respecto a pesar de que algunos de estos estudios parecen sugerir la existencia de alguna relación, [203]. Sin embargo, en términos generales podríamos afirmar que, al menos a primera vista, la EM no parece tener las características de otras enfermedades inflamatorias crónicas que sí parecen tener una evidente relación con ciertos hábitos dietéti-

4.8. Epidemiología ambiental

cos, estilos de vida e incluso con la microbiota intestinal, esto es, el conjunto normal de la microflora digestiva del individuo que, en condiciones de salud, establece una relación mutualista y simbiótica con él y desarrolla un gran número de funciones metabólicas e inmunes y le protege frente a enteropatógenos. A esta relación entre el sujeto y su microbiota, no solamente la intestinal si no a su totalidad, se la conoce como eubiosis. En el caso de la EM no ha podido demostrarse ninguna relación entre el estado de estos microorganismos habituales del tracto intestinal y las exacerbaciones de la enfermedad. Por estos motivos es necesario hacer hincapié en que las “terapias” nutricionales únicamente han de ser contempladas como “complementarias” a los tratamientos convencionales, pero nunca como una opción “alternativa” a estos últimos. Si bien es cierto que aquellos alimentos “proinflamatorios” que modularían “al alza” el funcionamiento de las vías de este tipo sería lógico que fueran evitados en la medida de lo posible mientras que los de tipo “antiinflamatorio”, que estimularían el metabolismo oxidativo disminuyendo los procesos anabólicos, podrían ser, al menos teóricamente, recomendados para los pacientes con EM. De esta manera se abre un amplio espectro de investigación relacionado, como hemos expuesto, con la microbiota intestinal, así como con diferentes tipos de alimentos y su posible influencia en el desarrollo evolutivo de la enfermedad, [204].

4.8.5. Obesidad

Con respecto al Índice de Masa Corporal (IMC), sabemos que aquellas mujeres que tienen obesidad ($IMC > 30$) a la edad de 18 años tienen un incremento del riesgo relativo de 2,25 frente a aquellas que, a esa misma edad, tienen un peso normal, así como que las niñas extremadamente obesas tienen 3,7 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad y, además, comenzar con formas más agresivas, por ejemplo, medulares.

El aumento del IMC hace que disminuyan los niveles de 25-hidroxivitamina D y la obesidad condiciona un estado inflamatorio crónico ya que el tejido adiposo constituye una fuente de adipocinas proinflamatorias.

En los pacientes con EM, una restricción en la dieta de grasas saturadas se ha asociado con una mejor evolución de la enfermedad.

También es sobradamente conocido como, a través de la disminución de la ingesta de calorías, pueden conseguirse modificaciones de la respuesta inmune con efectos antiinflamatorios y potencialmente neuroprotectores, mediados por las modificaciones de los niveles plasmáticos de adiponectina, leptina y glucocorticoides, siendo este el motivo por el que se están poniendo en marcha diferentes estudios que valoran el impacto de las dietas de restricción calórica en la evolución de las formas Remitente Recurrente (RR) de la EM, [205].

4.8.6. Teoría de la higiene

Por último, la denominada “hipótesis de la higiene”, basada en diferentes estudios epidemiológicos observacionales, defiende el hecho de que la mejora de las condiciones sanitarias condiciona una disminución de la exposición de los niños y preadolescentes a ciertas infecciones y parasitaciones lo que, en último término, podría generar un incremento de enfermedades autoinmunes y alérgicas mediadas por linfocitos T helper, [206], sin embargo esta teoría no serviría para explicar la mayor incidencia de la EM en zonas rurales frente a las zonas urbanas donde se supone, a priori, la existencia de estas mejores condiciones higiénicas/sanitarias, [207]. Las zonas mundiales donde existen peores condiciones sanitarias suelen sufrir parasitosis endémicas siendo, curiosamente, áreas de baja incidencia de la enfermedad.

En relación con esto podemos señalar como existe una correlación inversa entre la distribución mundial de EM y la del helminto *Trichuris trichiura*, patógeno humano ciertamente común, lo que permite pensar en un posible efecto “protector” de la infección por este germen frente al desarrollo de la EM; así mismo en ratones de experimentación, se ha podido demostrar como al exponerlos a la infección por otro helminto, *Schistosoma mansoni*, se reduce la incidencia de la EAE así como que se retrasa su inicio y se atenúa su curso clínico de manera similar a lo que ocurre tras la exposición del animal de experimentación a la *Fasciola hepática*, [188].

4.9. Resumen

Estos hallazgos parecen explicar el que las referidas “parasitaciones” dan lugar a una regulación “a la baja” de las respuestas inmunes de los pacientes con EM mediada por la acción de los linfocitos B y los linfocitos T reguladores.

En situaciones de peores condiciones higiénicas se incrementa el número de niños que se infectan por el VEB de manera que entre estas poblaciones existen menos casos de EM que los identificados entre poblaciones “desarrolladas” donde, entre otros posibles motivos, por estas mejores condiciones la infección por este virus se retrasa hasta la adolescencia y la edad adulta dando lugar a un incremento en el número de cuadros clínicos de mononucleosis infecciosas cuyas posibles relaciones patogénicas con la EM hemos analizado detalladamente con anterioridad.

4.9. Resumen

A modo de resumen general, y por ello lógicamente simplista, a la vista de lo señalado en páginas anteriores, podemos establecer que los principales factores de riesgo que parecen estar implicados en la patogenia de esta enfermedad, en la que se presupone la existencia de una susceptibilidad genética sobre la que actuarían diferentes fenómenos ambientales, serían los que aparecen recogidos en la tabla 4.4, [208].

Female gender
Caucasian race
Genetic
HLA DR157DQ6, IL2RA and IL7RA alleles
Infections
Epstein-Barr virus (EBV) infection
Temperate climate
Low vitamin D level
Lack of sunlight exposure
Cigarette smoking

Tabla 4.4.: Potential risk factors for multiple sclerosis (Garg, N. 2015).

5

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN ESPAÑA

Los neurólogos españoles se han interesado mucho por la epidemiología de la EM. Actualmente se puede afirmar que existe un conocimiento adecuado de la distribución y la frecuencia de la enfermedad en España. Se han realizado muchos estudios en diversas regiones españolas, incluidas las islas Baleares en el Mediterráneo y las Canarias en el Atlántico. Este elevado número de estudios epidemiológicos confirma indiscutiblemente que España es una región de prevalencia alta de la enfermedad considerando los criterios definidos por Kurtzke en 1975.

5.1. Estudios epidemiológicos: 1968–1991

Los primeros estudios realizados en España datan de los años sesenta y se basaron en registros hospitalarios de unidades sanitarias que cubrían grandes áreas de referencia. Cuando actualmente valoramos los resultados de estos trabajos, de manera retrospectiva, constatamos que los datos respecto a la frecuencia de la enfermedad estaban infravalorados y que los conocimientos de la prevalencia e incidencia de la misma eran parciales y, además, sustentados en estudios que contenían muchos sesgos como el haber sido realizados sobre bases poblacionales excesivamente grandes, estar basados exclusivamente en revisiones de series hospitalarias, utilizar criterios diagnósticos y de inclusión muy heterogéneos y periodos de seguimiento ex-

cesivamente cortos cuando se estudiaba de manera prospectiva a la población para calcular las tasas de incidencia.

Entre los años 1968 y 1991 se publicaron 11 estudios de prevalencia realizados a lo largo y ancho de nuestra geografía cuyos resultados mostraron tasas que oscilaban entre 5 y 23 casos/100.000 habitantes; estos valores aparecen referenciados a continuación:

- 1) Cataluña (1968): 6 casos/100.000 habitantes, [209].
- 2) Las Palmas (1983): 6 casos/ 100.000 habitantes, [210].
- 3) Cantabria (1983): 5 casos/100.000 habitantes, [211].
- 4) Málaga (1986): 11 casos/100.000 habitantes, [212].
- 5) Aragón (1987): 9 casos/100.000 habitantes, [213].
- 6) Alicante (1988): 17 casos/100.000 habitantes, [214].
- 7) Salamanca (1988): 11 casos/100.000 habitantes [215].
- 8) Zamora (1988): 12 casos/100.000 habitantes, [215].
- 9) Lanzarote (1988): 15 casos/100.000 habitantes, [216].
- 10) Gijón (1991): 23 casos/100.000 habitantes, [217].
- 11) Navarra (1991): 16 casos/100.000 habitantes, [218].

En la tabla 5.1 aparecen detallados los estudios, las áreas poblacionales en las que se realizaron, haciendo referencia al número total de sujetos de dichas poblaciones (excepto en el trabajo de 1968 de Olivares de la Riva y colaboradores en el que no se menciona), así como la zona geográfica donde se llevaron a cabo y su correspondiente localización latitudinal:

5.1. Estudios epidemiológicos: 1968–1991

Año	Lugar	Latitud	Población	Prevalencia	Autor
1968	Cataluña	42°N	?	6	O. de la Riva
1983	Las Palmas	29°N	715.177	6	Sosa
	Cantabria	43°N	522.000	5	Miró
1986	Málaga	37°N	1.036.961	11	Fernández-Fernández
1987	Aragón	42°N	1.230.000	9	Barduzal
1988	Alicante	38°N	133.915	17	Martín
	Salamanca	40°N	368.055	11	Ruíz-Ezquerro
	Zamora	41°N	224.369	12	Ruíz-Ezquerro
	Lanzarote	28°N	60.000	15	García
1991	Gijón	43°N	81.462	23	Uría
	Navarra	42°N	516.000	16	Antón

Tabla 5.1.: Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. Estudios de prevalencia ordenados según el año de realización.

Si tenemos en cuenta las cifras de incidencia, de los 11 estudios comentados solamente se hace mención a este dato en 6 de ellos y, las cifras varían entre los 0,5 casos/100.000 habitantes/año que se evidencian en el estudio de Navarra (Antón y colaboradores) y los 2,1 casos/100.000 habitantes/año del realizado en Málaga (Fernández y colaboradores) tal como queda plasmado en la tabla 5.2:

Año	Lugar	Latitud	Población	Incidencia	Autor
1983	Las Palmas	29°N	715.177	0,6	Sosa
	Cantabria	43°N	522.000	1,2	Miró
1986	Málaga	37°N	1.036.961	11	Fernández-Fernández
1988	Salamanca	40°N	368.055	1,4	Ruíz-Ezquerro
	Zamora	41°N	224.369	1,4	Ruíz-Ezquerro
1991	Navarra	42°N	516.000	0,5	Antón

Tabla 5.2.: Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. Estudios de incidencia ordenados según el año de realización.

Atendiendo a estos resultados y analizándolos en conjunto podía concluirse que España correspondía a una zona con prevalencia baja-media de la enfermedad, sin embargo, los sesgos y errores metodológicos de los estudios fueron subsanándose a partir de los años 90, concretamente a partir de 1989 tras la elaboración del consenso redactado por el Grupo de Trabajo de Esclerosis Múltiple de la Sociedad Española de Neurología (SEN) con el que se trató de unificar los criterios básicos para la realización de futuros estudios epidemiológicos de EM, [219]. A partir de la utilización de estos datos de consenso se llevaron a cabo varios estudios que pusieron de manifiesto cifras de prevalencia de la enfermedad por encima de 50 casos/100.000 habitantes, concretamente 53 y 57, respectivamente, en los dos primeros realizados aplicando estos criterios, en Vélez-Málaga y Vic-Osona, ambos publicados en 1994 y, desde esa fecha y hasta 1999 ha habido varios más en los que se han notificado hasta 65 casos/100.000 habitantes lo que permitió considerar que España asentaba en una zona de riesgo medio-alto para la Esclerosis Múltiple; estos datos se han corroborado a partir del año 2000 con cifras superiores a 70-80 casos/100.000 habitantes que han llegado, incluso, hasta los 125 casos/100.000 habitantes del estudio de Fernández y colaboradores, del año 2010, en el que se utiliza un método usado en estudios ecológicos, conocido como “método captura-recaptura”, [220], siendo estas últimas cifras similares a las obtenidas, también en el año 2010 y utilizando este mismo método, en un estudio realizado en el sur de Francia, [221].

Así pues podemos afirmar que en España, al igual que en otros países del sur de Europa, estamos asistiendo en los últimos años a un incremento progresivo de las cifras de prevalencia de la EM de manera que esta frecuencia de la enfermedad cada vez se aproxima más a la de los países situados más al norte; queda pendiente el confirmar, como ya hemos expuesto con anterioridad, si el incremento de la prevalencia es debido a un aumento “real” de la incidencia de la enfermedad o simplemente está determinado por una mejora sustancial de las condiciones sanitarias de nuestro entorno que permite un diagnóstico más precoz de la EM así como de la posible influencia de los FME en la prolongación de la esperanza de vida de los pacientes. Para tratar de responder a esta cuestión se han desarrollado diferentes estrategias, así, en nuestro país, concretamente en Cataluña, se ha puesto en marcha un Registro de nuevos diagnósticos

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

de EM, de base poblacional y de funcionamiento a largo plazo, siguiendo el modelo de los existentes desde hace años en Dinamarca, Noruega, Alemania, Saskatoon (Canadá), Gotemburgo (Suecia) y Olmsted County, Minnesota (EEUU) cuya finalidad principal es determinar la incidencia anual de la EM y su distribución geográfica para así poder caracterizar la situación actual y la tendencia evolutiva de la enfermedad, [222].

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

Dado que es a partir de 1991 cuando asistimos a un incremento significativo de las cifras de prevalencia de la EM en España, con respecto a las notificadas hasta entonces, creemos necesario realizar un análisis más detallado de estos estudios en los que se ha utilizado el previamente mencionado consenso de la SEN del año 1989 para minimizar los errores o sesgos metodológicos de los que se habían llevado a cabo antes de esa fecha.

5.2.1. Vélez-Málaga

En 1986, se habían publicado los resultados de un estudio realizado sobre una población malagueña de más de 1.000.000 de habitantes en el que se obtuvieron unas cifras de prevalencia de 11 casos/100.000 habitantes, aunque los propios autores concluían, en el mismo estudio, que muy probablemente la tasa obtenida fuera inferior a la real, [212].

Unos años después, nuevamente Fernández y colaboradores, [223] llevan a cabo un estudio, durante 4 años (1989-1992), en el distrito sanitario de Vélez-Málaga (latitud 36°N), considerado como “idóneo” para este tipo de análisis por su tamaño y “estabilidad” poblacional (36.014 habitantes según el censo de 1991), su buen desarrollo en infraestructuras sanitarias y por el escaso turismo que recibe en comparación con otras áreas de la misma provincia. En este estudio, Fernández contó con el apoyo presencial de Dean, el cual, validando los casos detectados, ayudó al desarrollo de la investigación sobre el terreno.

5. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN ESPAÑA

Se estableció el 1 de marzo de 1991 como día de prevalencia y se obtuvieron los datos clínicos de los pacientes a partir de los Centros de Salud de Vélez-Málaga, del Hospital Comarcal de Vélez-Málaga y de los Hospitales Regional y Universitario de Málaga, así como del Registro de Defunciones y del Instituto de Servicios Sociales de Andalucía de manera que los pacientes se clasificaron según los criterios diagnósticos de Poser del año 1983, [28].

Así, fueron estudiados 56 pacientes con sospecha de EM de los cuales 19 se consideraron afectados por la enfermedad, de ellos 18 presentaban una forma clínicamente definida mientras que 1 tenía una EM clínicamente probable; 13 pacientes eran mujeres y 6 pertenecían al sexo masculino; la edad media de comienzo fue 29,7 años y la edad media el día de prevalencia eran 38,7 años. El tiempo medio transcurrido entre el síntoma inicial y el día de prevalencia fue de 9 años y todos los pacientes vivían en el distrito sanitario de Vélez-Málaga al inicio de la enfermedad y seguían viviendo en él el día de prevalencia.

La tasa de prevalencia, entre las mujeres, se situó en 74 casos/100.000 habitantes mientras que en los hombres las cifras eran claramente inferiores, 33 casos/100.000 habitantes; considerando ambos sexos se obtuvo una tasa cruda de prevalencia de 53 casos/100.000 habitantes.

La sintomatología sensitiva fue la más frecuente como debut de la enfermedad seguida por la motriz, la neuritis óptica, los síntomas troncoencefálicos y, en último lugar, la afectación cerebelosa.

Los autores concluyen que las cifras obtenidas son similares a las referenciadas en estudios realizados en Chipre y Sicilia y consideran como “óptimas” para realizar este tipo de estudios, poblaciones de 30.000-60.000 individuos ya que permitirían realizar una búsqueda e identificación de casos más exhaustiva que aquellas más numerosas.

En la tabla 5.3 se resumen los principales datos del estudio:

LOCALIDAD	VÉLEZ-MÁLAGA
AÑO	1994
HABITANTES	36.014
Nº TOTAL DE CASOS	19
HOMBRES	6
MUJERES	13
EM CLÍNICAMENTE DEFINIDA	18
EM CLÍNICAMENTE PROBABLE	1
PREVALENCIA	53 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.3.: Vélez-Málaga

5.2.2. Vic-Osona

El estudio fue realizado para estimar la prevalencia real de la EM en Cataluña ya que los valores obtenidos previamente en esta localización geográfica databan de 1968 y arrojaban un valor que se estimaba muy inferior, 6 casos/100.000 habitantes, [209], al teóricamente esperado atendiendo a su ubicación latitudinal y a las características genéticas de los “ancestros” de sus habitantes de manera que se esperaba encontrar cifras similares a las que, en aquellos momentos, se estaban notificando en Sicilia o Cerdeña de alrededor de 60 casos/100.000 habitantes.

De esta manera, los autores, [224], escogieron el distrito sanitario de Osona, concretamente 12 de los 52 municipios que lo constituyen, situados alrededor de la capital, Vic (41°N), agrupando una población total, según el censo de 1991, de 71.985 pacientes; se estableció como día de prevalencia el 31 de diciembre de 1991 por ser este el último año, durante la duración del estudio (octubre de 1989 a septiembre de 1994), en el que se disponía de un censo poblacional actualizado. Los datos clínicos se obtuvieron de varios centros de salud, cuatro hospitales comarcales y del Hospital General de Vic; asimismo se recabaron datos de 13 hospitales de Barcelona, tanto públicos como privados, de neurólogos que ejercían una actividad

exclusivamente privada, de centros de discapacitados y de la Asociación Española De Esclerosis Múltiple (AEDEM). Se utilizaron, para incluir a los pacientes como “caso”, aquellos que cumplían los criterios de EM clínicamente definida o EM clínicamente probable según lo indicado por Poser, [28] que residieran en la zona de estudio el día de prevalencia.

Se identificaron 42 pacientes de los cuales 39 tenían una EM clínicamente definida (17 de ellos “con apoyo de laboratorio”) y 3 una EM clínicamente probable; el número de mujeres era exactamente el doble que el de hombres (28 y 14, respectivamente). La edad media de comienzo de los síntomas de la enfermedad fue de 31 años y la del día de prevalencia, 43 años. El tiempo medio transcurrido entre el inicio de la enfermedad y el momento del diagnóstico era de 5 años y alcanzaba los 12 años si consideráramos el tiempo que pasaba desde el comienzo de la sintomatología hasta el día de prevalencia. La mayor parte de los pacientes, 32, tenían una EMRR, 6 presentaban una Esclerosis Múltiple Secundariamente Progresiva (EMSP) y únicamente 4 de ellos una EMPP.

Se obtuvo una tasa de prevalencia de 58 casos/100.000 habitantes, casi 10 veces superior a la notificada por Oliveras de la Riva; atendiendo a la distribución por sexos la prevalencia alcanzaba 75,5 casos/100.000 mujeres y 40 casos/100.000 hombres.

Los síntomas más frecuentes con los que se manifestaba inicialmente la enfermedad fueron los trastornos sensitivomotores, el vértigo, las neuritis ópticas, la diplopía y la clínica cerebelloso.

En la tabla 5.4 se muestran los resultados referidos previamente:

LOCALIDAD	VIC-OSONA
AÑO	1994
HABITANTES	71.985
Nº TOTAL DE CASOS	42
HOMBRES	14
MUJERES	28
EM CLÍNICAMENTE DEFINIDA	39
EM CLÍNICAMENTE PROBABLE	3
PREVALENCIA	58 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.4.: Vic-Osona

5.2.3. Segovia

Con una población de 53.774 habitantes Segovia, (40°N), fue la población elegida para realizar un nuevo estudio epidemiológico cuyos resultados se publicaron en 1995, [225].

El día 1 de marzo de 1994 fue fijado como día de prevalencia y, al igual que en estudios previos, se utilizaron los criterios diagnósticos de Poser, [28].

Se identificaron 30 pacientes con EM clínicamente definida, 23 mujeres y 7 hombres, y ningún caso con una forma clínicamente probable.

De esta manera la tasa de prevalencia se estimó en 56 casos/100.000 habitantes (en el rango de las obtenidas en otros estudios como Vic-Osona y Vélez-Málaga) y la de incidencia anual, entre 1980 y 1993, en 3,2 casos/100.000 habitantes/año (esta cifra fue similar a la encontrada en localidades situadas en latitudes similares como Alcoi con 3 casos/100.000 habitantes/año).

En la tabla 5.5, aparecen reflejados los resultados del estudio:

LOCALIDAD	SEGOVIA
AÑO	1995
HABITANTES	53.774
Nº TOTAL DE CASOS	30
HOMBRES	7
MUJERES	23
EM CLÍNICAMENTE DEFINIDA	30
EM CLÍNICAMENTE PROBABLE	
INCIDENCIA	3,2 casos/100.000 habitantes/año
PREVALENCIA	56 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.5.: Segovia

5.2.4. Gijón

La ciudad de Gijón (43°N), en Asturias, constituye el centro de referencia de un distrito sanitario público que, en 1991, prestaba asistencia a una población aproximada de 285.000 personas. Dado que esta población se consideraba excesivamente grande para realizar un estudio epidemiológico en EM, los autores seleccionaron para el estudio a las 33.775 personas que dependían de dos centros de salud del área sanitaria, Pumarín y Natahoyo, estableciendo como día de prevalencia el 1 de marzo de 1994, [226].

Para la identificación de los pacientes se recurrió a los registros de los médicos generalistas de los referidos centros de salud, a los de los hospitales públicos del Principado de Asturias, así como a datos de la AEDEM y de los centros privados en los que se realizaran estudios de RM en toda la provincia; también se recabó información en centros de discapacitados, registros de defunciones, Instituto de Servicios Sociales de Gijón, farmacias, parroquias, etc.

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

Los pacientes se clasificaron según criterios de Poser en formas clínicamente definida y clínicamente probable, [28] y el seguimiento de la población se llevó a cabo durante 5 años, 1987-1994, a diferencia de los únicamente 2 años que habían sido seguidos, en un estudio previo realizado en Asturias, 81.462 habitantes y cuyos resultados, publicados en 1991, habían notificado una tasa de prevalencia de 23 casos/100.000 habitantes, [217].

El día de prevalencia residían en el área del estudio, 22 pacientes con EM de los cuales 17 la presentaban clínicamente definida, 1 de ellos clínicamente definida “con apoyo de laboratorio” y 4 más eran formas clínicamente probables. Se identificaron 12 mujeres y 10 hombres con una edad media de comienzo de la enfermedad de 28 años (24 años en el caso de las formas RR y 34 años en los pacientes con Primaria Progresiva (PP)) y una edad media, el día 1 de marzo de 1994, de 38 años. Del total de los pacientes, 16 tenían una EMRR y 6 de ellos una EMPP. Al analizar el tiempo medio transcurrido entre el comienzo de los síntomas y el momento del diagnóstico de la totalidad de los pacientes se constató que alcanzaba casi los 4 años (44 meses) mientras que únicamente se demoraba, de media, 11 meses, cuando se consideraban exclusivamente los pacientes diagnosticados durante el periodo del estudio. Alrededor de 10,7 años era el tiempo medio transcurrido entre el debut clínico y el día de prevalencia.

La forma más frecuente de inicio de la enfermedad fue la sensitivomotriz seguida de los síntomas troncoencefálicos, cerebelosos y de las neuritis ópticas.

Con estas cifras la tasa de prevalencia para estas formas de la enfermedad se calculó en 65 casos/100.000 habitantes, aunque descendía a 53,2 casos/100.000 habitantes si únicamente se consideraban las formas clínicamente definidas, pero no se tenían en cuenta las formas probables.

5. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN ESPAÑA

Durante los años del estudio, desde 1987 hasta 1994, la tasa de incidencia que se obtuvo fue de 3,7 casos/100.000 habitantes/año considerando las formas definidas y probables.

Los autores concluyen que Gijón se encuentra en un área de alto riesgo de la enfermedad atendiendo a los criterios de Kurtzke que consideraban estas zonas cuando la prevalencia es superior a 30 casos/100.000 habitantes.

En la tabla 5.6 resumimos los principales datos del estudio:

LOCALIDAD	GIJÓN
AÑO	1996
HABITANTES	33.775
Nº TOTAL DE CASOS	22
HOMBRES	10
MUJERES	12
EM CLÍNICAMENTE DEFINIDA	18
EM CLÍNICAMENTE PROBABLE	4
INCIDENCIA	3,7 casos/100.000 habitantes/año
PREVALENCIA	65 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.6.: Gijón

5.2.5. Teruel

Modrego Pardo y colaboradores, [227], realizan el siguiente estudio epidemiológico de EM en España, concretamente en la provincia de Teruel (39°N-41°N) cuya población ascendía, según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) del año 1991, a 143.680 habitantes. Durante el periodo del estudio, septiembre de 1994 hasta marzo de 1996, en la provincia existían únicamente 2 hospitales, uno en la capital, Teruel, y otro en Alcañiz agrupando entre ambos centros a 4 neurólogos.

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

Se estableció como día de prevalencia el 1 de marzo de 1996. Los datos clínicos, al igual que en otros estudios similares, se obtuvieron consultando registros de ambos hospitales públicos, así como de los aportados por los neurólogos con actividad únicamente privada, médicos de otras especialidades (oftalmólogos, internistas, etc.) y de los de atención primaria de los centros de Salud; también se consultaron los archivos del Hospital Miguel Servet de Zaragoza por ser éste el centro de referencia de la comunidad autónoma y los registros de la AEDEM.

También se clasificaron e incluyeron los pacientes en base a los criterios diagnósticos del año 1983, [28]. Los resultados mostraron que, el día de prevalencia, había 46 enfermos de EM en la provincia de Teruel, 29 mujeres y 17 hombres; del total, 43 tenían una EM clínicamente definida y únicamente 3 lo eran clínicamente probables. Los pacientes tenían, de media, una edad de 40,6 años el día de prevalencia mientras que la de comienzo de la enfermedad era de 30,5 años y transcurrían aproximadamente 3,6 años, por término medio, desde el comienzo de los síntomas hasta el momento del diagnóstico.

Por lo tanto, la prevalencia cruda se calculó en 32 casos/100.000 habitantes (40,6 casos/100.000 habitantes en el caso de las mujeres y 23,5 casos/100.000 habitantes cuando solamente se consideraban los pacientes del sexo masculino). Probablemente esta prevalencia inferior a la notificada en estudios de características similares pueda explicarse por tratarse Teruel de una de las provincias más envejecidas de España.

La incidencia se estimó en 2,2 casos/100.000 habitantes/año.

Las formas clínicas más frecuentes eran las RR, 38 casos, mientras que únicamente se identificaron 4 casos de EMSP y otros 4 casos de EMPP. El comienzo clínico más frecuente fue la afectación motriz seguido de la visión doble binocular por afectación del tallo encefálico, las alteraciones sensitivas (en forma de dolor o parestesias), la neuritis óptica, el vértigo o la ataxia.

En la tabla 5.7 quedan recogidos, de manera esquemática, los datos referidos:

LOCALIDAD	TERUEL
AÑO	1997
HABITANTES	143.680
Nº TOTAL DE CASOS	46
HOMBRES	17
MUJERES	29
EM CLÍNICAMENTE DEFINIDA	43
EM CLÍNICAMENTE PROBABLE	3
INCIDENCIA	2,2 casos/100.000 habitantes/año
PREVALENCIA	32 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.7.: Teruel

5.2.6. Móstoles

Benito-León, [228], publica en 1998 los resultados del estudio epidemiológico realizado en Móstoles (40°N), municipio localizado al sur de la ciudad de Madrid, cuya población ascendía según el censo de 1996 a 195.979 personas. El distrito sanitario consta de 6 centros de salud y un único hospital y en él trabajan 6 neurólogos, 5 en asistencia pública y 1 en actividad únicamente privada. El hecho de que exista un único Servicio de Neurología facilita, al menos a priori, la realización del estudio pues, teóricamente, la mayoría de los casos estarían centralizados en dicho servicio. Se consideró el día 1 de febrero de 1998 como fecha de prevalencia y, nuevamente, se utilizaron los criterios de Poser para clasificar a los pacientes como enfermedad clínicamente definida o clínicamente probable, [28]. Los pacientes eran examinados por dos neurólogos diferentes y los datos clínicos fueron obtenidos a partir de los registros del Hospital de Móstoles, de neurólogos privados, de otros especialistas, médicos de atención primaria, trabajadores sociales, así como de la Asociación de Enfermos de Esclerosis Múltiple de Móstoles.

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

De los 85 pacientes identificados como enfermos el día de prevalencia, 50 tenían una forma clínicamente definida, 24 clínicamente definida “con apoyo de laboratorio” y 11 eran formas clínicamente probables. Existía una ratio mujer/hombre de 1,6/1 (53 y 32 casos, respectivamente). La edad media de los pacientes, el día de prevalencia, era de 38,8 años sin que existieran llamativas diferencias entre mujeres (39,3 años) y hombres (38 años). La edad media de comienzo de los síntomas, para ambos sexos, se situó en 31,7 años siendo ligeramente inferior entre los varones, 29,6 años, con respecto a las mujeres, 32,1 años. De media transcurrieron 1,7 años desde el comienzo de los síntomas hasta el momento del diagnóstico y 7,6 años fue el tiempo medio de evolución de la enfermedad desde su comienzo hasta el día de prevalencia.

La prevalencia cruda para ambas formas clínicas, definida y probable, fue de 43,4 casos/100.000 habitantes y de 37,8 casos/100.000 habitantes si no se consideraban más que las formas definidas, pero no se tenían en cuenta las probables. Entre las mujeres la prevalencia era superior, 53,7 casos/100.000 habitantes, frente a los 32,9 casos/100.000 habitantes que se estimaron entre los varones. Estas cifras de Prevalencia son ligeramente inferiores a las encontradas en los estudios de Vélez-Málaga, Vic-Osona, Gijón o Segovia, pero similares a las del estudio turolense.

Cuando se calculó la incidencia anual, considerando los 5 últimos años, se obtuvieron 3,8 casos/100.000 habitantes/año.

Desde el punto de vista clínico las formas más frecuentes de comienzo fueron las alteraciones sensitivas, posteriormente las neuritis ópticas, la sintomatología motriz y, finalmente la clínica troncoencefálica y cerebelosa.

La tabla 5.8 recoge los resultados:

LOCALIDAD	MÓSTOLES
AÑO	1998
HABITANTES	195.979
Nº TOTAL DE CASOS	85
HOMBRES	38
MUJERES	53
EM CLÍNICAMENTE DEFINIDA	74
EM CLÍNICAMENTE PROBABLE	11
INCIDENCIA	3,8 casos/100.000 habitantes/año
PREVALENCIA	43 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.8.: Móstoles

5.2.7. Calatayud

En el año 1998, Pina publica los resultados del estudio realizado, junto a sus colaboradores, en el distrito sanitario de Calatayud, [229]. Este distrito se localiza en la zona suroeste de Aragón, en un área de aproximadamente 4.050 km²; la ubicación geográfica se localiza entre 40°N-41°N, desde un punto de vista latitudinal, y constituye una región geográfica que ha estado sometida a elevados movimientos de emigración, sobre todo en la década de los 50, y sus actividades económicas principales son de tipo industrial, sobre todo en el norte, sector servicios en la zona central y, en el sur, la agricultura. El distrito sanitario está compuesto por 10 áreas básicas de salud siendo el Hospital de Calatayud el centro de referencia para esta ciudad y para las áreas rurales circundantes; el hospital terciario de referencia se encuentra situado en Zaragoza. En este estudio la búsqueda de casos se realizó, de manera prospectiva, desde octubre de 1990 hasta julio de 1996 sobre una población total de 58.591 personas (29.307 hombres y 29.284 mujeres) según los datos del INE de 1991.

El día 1 de abril de 1995 fue elegido como día de prevalencia. Se consultaron los datos y registros de médicos generales, neurólogos del Hospital de Calatayud, la AEDEM y el Hos-

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

pital Miguel Servet de Zaragoza como centro terciario de referencia del distrito sanitario en cuestión. Los pacientes con sospecha de EM fueron valorados por, al menos, 2 neurólogos diferentes y se utilizaron los criterios diagnósticos de Poser, [28].

Se encontraron 34 pacientes que cumplían criterios de EM clínicamente definida de los cuales 23 eran mujeres y 11 hombres. La edad media de comienzo de la enfermedad fue, en conjunto, de 32,7 años, ligeramente superior en el caso de las mujeres (33,7 años) con respecto a los hombres (30,6 años). El día de prevalencia la edad media de los pacientes se situó en 43,1 años y el tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico fue de 4,6 años. Los autores encontraron 18 casos de EMSP, 14 casos de EMRR y solamente 2 EMPP.

La prevalencia cruda el día 1 de abril de 1995 fue de 58 casos/100.000 habitantes, aunque alcanzaba valores de 78,5/100.000 habitantes cuando se consideraban únicamente las mujeres mientras que en el caso de los hombres descendía hasta los 37,5 casos/100.000 habitantes. Los datos de prevalencia son comparables a los obtenidos en los estudios de Vic-Osona, Vélez-Málaga y Gijón.

De manera retrospectiva calcularon la incidencia y para ello consideraron un periodo de 10 años, desde 1980 hasta 1989, obteniendo un resultado de 2,6 casos/100.000 habitantes/año.

Los resultados del estudio aparecen reflejados en la tabla 5.9:

LOCALIDAD	CALATAYUD
AÑO	1998
HABITANTES	58.591
Nº TOTAL DE CASOS	34
HOMBRES	11
MUJERES	23
EM CLÍNICAMENTE DEFINIDA	34
EM CLÍNICAMENTE PROBABLE	
INCIDENCIA	2,6 casos/100.000 habitantes/año
PREVALENCIA	58 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.9.: Calatayud

5.2.8. Valladolid

Desde los estudios realizados por Ruíz-Ezquerro, en 1988, en Zamora y Salamanca, no se había llevado a cabo nuevas investigaciones epidemiológicas en Castilla-León hasta los datos publicados en 1999, a partir del estudio de Valladolid, por parte de Tola y colaboradores, [230]. En dicho estudio se analizaron 6 áreas sanitarias de la ciudad de Valladolid (41°N), en cada una de las cuales existe un centro de salud y una consulta de neurología en la que ejercen diferentes neurólogos del Hospital Universitario de la ciudad prestando cobertura asistencial a una población de 92.632 personas. El área poblacional es estable desde el punto de vista demográfico y racial y las infraestructuras y servicios sanitarios están muy bien desarrollados prestando la asistencia sanitaria neurológica, de manera centralizada, en un único departamento.

De esta forma se diseñó un seguimiento prospectivo de esta población durante 2 años (1995-1997) y se establece el día 1 de marzo de este último año como fecha de prevalencia.

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

Se utilizan los criterios diagnósticos de Poser para clasificar a los pacientes como “casos” definidos o probables desde un punto de vista clínico, [28], y se usan como fuentes de información, los registros hospitalarios de la ciudad (Hospital Universitario y Hospital Río Hortega), los de los médicos de atención primaria, neurólogos privados, otros médicos especialistas, asistentes sociales, unidades de hospitalización a domicilio y asociaciones de pacientes de EM.

El día de prevalencia se identificaron 54 pacientes con EM, de ellos 51 clínicamente definidas y 3 clínicamente probables. Hay el doble de casos entre las mujeres (36) con respecto a los hombres (18). La edad media al comienzo de la enfermedad oscila entre los 26,6 años de las mujeres y los 28,7 años de los hombres (27,3 años en conjunto) y la del día de prevalencia varía entre los 35,3 años de las mujeres y los 37,6 años de los hombres, con una media de 36,1 años. La demora media del diagnóstico desde el comienzo de los síntomas es de aproximadamente 3 años y el tiempo medio de evolución de la enfermedad, hasta el día de prevalencia desde el diagnóstico, es de 8,7 años.

Se calcula una tasa cruda de prevalencia de 58,3 casos/100.000 habitantes (congruente con las de estudios previos llevados a cabo en Vélez-Málaga, Vic-Osona, Gijón, Segovia o Calatayud y superior a las referidas en el estudio realizado en Teruel de manera que los autores tratan de explicar estas cifras del estudio aragonés en base a que la población estudiada quizá fuera excesivamente grande –143.000 personas–, que el sistema sanitario fuera “disperso”, que el periodo de seguimiento fuera excesivamente corto, así como al envejecimiento y a la elevada tasa de emigración que pudiera haber experimentado esta población). Cuando se consideran exclusivamente las formas clínicamente definidas la tasa de prevalencia se sitúa en 55,1 casos/100.000 habitantes.

La clínica más habitual en el momento del comienzo de la enfermedad es la sensitiva (55 % de los casos), los déficits piramidales (49 %), la sintomatología troncoencefálica (31 %), la afectación cerebelosa (24 %) y, por último, las neuritis ópticas (14 %); algunos pacientes, obviamente, tuvieron sintomatología “combinada” en el momento del comienzo de la enferme-

dad. La forma RR afectaba a 37 pacientes, 11 de ellos tenían una EMPP y en 6 se constató una evolución Secundaria Progresiva (SP).

La tabla 5.10 muestra el resumen de los resultados de este estudio:

LOCALIDAD	VALLADOLID
AÑO	1999
HABITANTES	92.632
Nº TOTAL DE CASOS	54
HOMBRES	18
MUJERES	36
EM CLÍNICAMENTE DEFINIDA	51
EM CLÍNICAMENTE PROBABLE	3
PREVALENCIA	58 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.10.: Valladolid

5.2.9. Costa de Ponent (Barcelona)

En 1999 Callén y colaboradores, [231], notificaron los resultados de su estudio cuyo objetivo era conocer la incidencia de la enfermedad en el área sanitaria de la Costa de Ponent (Barcelona), considerada poblacionalmente bien definida y en la que, hasta ese momento, no se había realizado ningún estudio similar. Esta región sanitaria es una de las ocho en las que se haya dividido el sistema sanitario catalán siendo su principal población, L'Hospitalet de Llobregat. Se diseñó un estudio retrospectivo sobre la base poblacional del área sanitaria Costa de Ponent (41°N), constituida por 1.046.969 personas, según el censo de 1996. Esta población se incrementó, durante la década 1988-1997, desde 980.811 habitantes hasta la referida cifra ligeramente superior al millón de habitantes habiéndose comprobado estos valores en el censo publicado por el Institut Català d'Estadística en los años 1986, 1991 y 1996. La distribución poblacional no difiere significativamente, ni en sexo o grupos de edad, de la del resto de Es-

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

paña. La industrial es la actividad económica fundamental de la población del área de manera que, durante la década de los 70, la región recibió gran cantidad de población inmigrante procedente, sobre todo, del sur de España. En la región sanitaria existen 5 hospitales públicos una Unidad de Resonancia Magnética; la Ciutat Sanitària i Universitaria de Bellvitge es el único hospital de nivel terciario y en el mismo se encuentra una unidad de estudio de EM que funciona desde el año 1988 aunque el Servicio de Neurología, como tal, lo hiciera desde 14 años antes.

Para la identificación de los pacientes se utilizaron los criterios de Poser de EM clínicamente definida y clínicamente probable, [28]. Las fuentes de información consultadas fueron los archivos del Hospital de Bellvitge y los de los hospitales de segundo nivel de la propia área sanitaria. Para el seguimiento de los pacientes se utilizó el *European Database for Multiple Sclerosis* (EDMUS).

El día de prevalencia, 31 de diciembre de 1997, se identificaron 504 pacientes (315 mujeres y 189 hombres), con una ratio mujer/hombre de 1,6/1 y la tasa cruda de prevalencia fue de 48,13 casos/100.000 habitantes. Dado que todos los hospitales de segundo nivel del área remiten a los pacientes con sospecha, o confirmación diagnóstica, de EM a la Unidad de EM del Hospital de Bellvitge se considera que la práctica totalidad de los enfermos son los que se han identificado en el estudio. La edad media de los pacientes, en esa fecha de prevalencia, era de 39,97 años (40,04 años entre las mujeres y 39,90 años entre los hombres). Del total del número de casos aproximadamente el 58 % de los pacientes tuvieron un primer brote monosintomático mientras que el resto, 42 %, lo fueron de tipo multifocal.

Como ya hemos señalado se estableció como día de prevalencia el 31 de diciembre de 1997 de manera que, si los pacientes cambiaban de lugar de residencia antes de ese día, únicamente eran tenidos en cuenta, lógicamente, para el cálculo de las cifras de incidencia, pero no para los valores de prevalencia de la enfermedad.

5. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN ESPAÑA

Las cifras de incidencia arrojaron un valor, en la tasa de este parámetro, de 2,95 casos/100.000 habitantes/año encontrándose, entre los 15 y 34 años, el mayor número de casos incidentes; las diferencias entre sexos, con respecto a la media de edad en el momento del diagnóstico, no fueron significativas estadísticamente. Para considerar a un paciente como caso incidente se toma como referencia la fecha del primer síntoma atribuible a la enfermedad, no la fecha del diagnóstico. Comparando las cifras de incidencia, desde 1952, se observan tres etapas:

- en la primera de ellas, desde ese año hasta 1980, los casos se identifican, exclusivamente, a partir de los archivos del hospital.
- a partir de 1980, al aumentar el interés por la enfermedad, se consultan más fuentes de información y esto posibilita la identificación de un mayor número de pacientes.
- la última de las tres etapas, tras la constitución de la Unidad de Esclerosis Múltiple, muestra, con respecto a la inmediatamente anterior, una fase de *plateau* en el número de pacientes.

Los autores concluyen que sus cifras de incidencia, que mantienen tasas medias aproximadas de 3 casos/100.000 habitantes/año durante los 10 años de seguimiento prospectivo, son similares a las obtenidas en otros estudios nacionales como los de Teruel, Calatayud, Móstoles o Gijón. El que estas cifras de incidencia se mantengan prácticamente constantes a lo largo de los 10 años de duración del estudio es una de los aspectos que lo “fortalece” y permite asegurar que, al menos durante esa década, no se evidencia un incremento de las cifras incidentes de la EM en el área sanitaria. Lo que sí se demuestra es el aumento en el número de nuevos casos diagnosticados entre la población a medida que van pasando los años y aumenta el interés de los facultativos por la enfermedad hasta alcanzar una fase de meseta después de la creación de la Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital de Bellvitge.

Con respecto a la tasa de prevalencia que notifican los autores se demuestra que también es comparable a la de los estudios de Gijón o Móstoles mientras que en Teruel es discretamente inferior y en Vélez-Málaga, Osona, Calatayud o Valladolid se evidenciaron valores algo más elevados, aunque, si la supervivencia media de los pacientes es de aproximadamente 30 años

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

sería esperable que las cifras de prevalencia obtenidas fueran superiores incluso a las de estas últimas poblaciones y alcanzaran valores de hasta incluso 90 casos/100.000 habitantes.

El hecho que se trate de un trabajo basado en registros hospitalarios puede considerarse una de las debilidades del estudio atendiendo a que algunos enfermos, por ejemplo, los que tienen formas muy paucisintomáticas o “benignas”, no lleguen a solicitar consulta neurológica especializada en los hospitales del área o lo harían en otros que no pertenecen a la misma.

En la tabla 5.11 aparecen recogidos estos resultados.

LOCALIDAD	COSTA DE PONENT
AÑO	1999
HABITANTES	1.053.715
Nº TOTAL DE CASOS	504
HOMBRES	189
MUJERES	315
INCIDENCIA	3,08 casos/100.000 habitantes/año
PREVALENCIA	48 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.11.: Costa de Ponent (Barcelona).

5.2.10. Zamora

Ruíz-Ezquerro y colaboradores, [232], que ya habían realizado un estudio epidemiológico de EM en Salamanca y Zamora durante los años 1980-1987 y cuyos resultados habían sido presentados en 1988, publican en el año 2000 los del nuevo estudio que desarrollan, desde 1990 hasta 1999, exclusivamente en la provincia de Zamora (41°N-42°N) sobre una base poblacional total de 207.475 habitantes. La investigación se llevó a cabo desde la Unidad de Neurología del Hospital Virgen de la Concha de Zamora, creada en 1987. Se realizaron charlas informativas, con diferentes profesionales sanitarios, en los centros de salud y se remitieron

cartas a las instituciones sanitarias públicas y privadas. Las fuentes de información consultadas fueron los archivos de los centros hospitalarios de ambas provincias, los de las delegaciones provinciales del INE, los de las Unidades de valoración de incapacidad, los de la Asociación Zamorana de Esclerosis Múltiple (AZDEM) y los de las Unidades de Inspección Médica. De esta manera todos los casos remitidos con diagnóstico, o sospecha de EM, fueron valorados por un miembro del equipo investigador utilizando para la clasificación del paciente como “caso”, los criterios de diagnóstico de Poser, [28], y considerando, exclusivamente, aquellas EM clínicamente definidas y no las formas probables que sí habían sido tenidas en cuenta en el estudio inicial que se hizo en Salamanca y Zamora.

Se estableció como fecha de prevalencia el día 1 de septiembre de 1999; ese día se encontraron 91 casos de EM clínicamente definida, 58 mujeres (63,7%) y 33 hombres (36,3%) lo que supone una ratio mujer/hombre de 1,76 casos/1 y una tasa de prevalencia de 43,86 casos/100.000 habitantes. La edad media el día de prevalencia fue de 39,45 años mientras que en el momento del comienzo sintomático de la enfermedad era de 29 años. Del total de los casos, 62 (68,13%) eran formas RR, 15 (16,48%) eran SP y el resto, 14 (15,38%) eran formas progresivas desde el inicio, es decir PP. Se evidenciaron 6 casos con agregación familiar; 2 parejas de hermanos y un padre y una hija; estos valores suponen que las formas familiares representan el 6,6% de los casos totales. No se evidenciaron diferencias significativas, entre sexos, respecto a la edad de comienzo de la enfermedad y el tiempo medio de demora diagnóstica desde el inicio de los síntomas fue de casi 2 años, exactamente 21 meses.

Se calcularon unas tasas medias de incidencia anual correspondientes a 2,81 casos/100.000 habitantes/año y una tasa de mortalidad de 0,34 casos/100.000 habitantes. Estas cifras han podido calcularse gracias a un estrecho contacto con todas las fuentes de obtención de información y se comprueba que son comparables a las publicadas, en España, en otros estudios similares.

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

El hecho de que ya se hubiera realizado anteriormente un estudio similar sobre la misma población permite a los autores extraer conclusiones harto interesantes, tanto históricas como epidemiológicas y, además, dado que la metodología utilizada en ambos estudios es similar a la usada en otros estudios realizados en España, también es posible comparar los resultados con los de estos otros estudios ubicados en otras localizaciones de la geografía nacional aunque entre todos ellos, no obstante, puedan existir diferencias respecto a las características de las poblaciones estudiadas como serían, por ejemplo, la distribución preferentemente rural de los individuos, como ocurre en este estudio de Zamora donde el 61,5 % de la población reside en este entorno, frente a la de aquellos estudios donde la mayoría de la población reside en un ámbito urbano como ocurre, por ejemplo, en el estudio de Uría de Gijón, donde un 85 % del total de los sujetos estudiados vive en la ciudad. Otra diferencia que puede modificar los resultados de los estudios es la edad media de las poblaciones estudiadas, por ejemplo, envejecidas como ocurre en este estudio zamorano, o el realizado en Teruel, frente a la de aquellos otros estudios llevados a cabo en ámbitos donde la edad media de la población es claramente inferior; esto juega un papel muy importante en estudios epidemiológicos de enfermedades, como la EM, que podríamos considerar, aunque de forma “simplista”, de tipo “edad-dependiente”.

Cuando se comparaban los resultados de los estudios llevados a cabo a nivel nacional, en la década de los 80, con el análisis desarrollado por los autores, entre 1980 y 1987, en Salamanca y Zamora, se comprobaba que las cifras de prevalencia eran similares a las obtenidas en algunos de ellos, como era el caso de Aragón y Málaga mientras que en otros casos eran claramente inferiores, como en Cantabria o Las Palmas, y en otros lo eran superiores como en Gijón o Navarra. Con respecto a los valores de incidencia que se notificaban ocurría algo parecido de manera que eran similares a las de dicho estudio castellano-leonés las halladas en Cantabria y Gijón, más bajas las de Navarra y Aragón y mayores en el caso de Alcoi.

En los años 90 los estudios muestran una clara tendencia alcista en las cifras de prevalencia y parece que también en las de incidencia teniendo que señalarse el que la mayoría de estos estudios se realizaron sobre grupos poblacionales más reducidos que los llevados a cabo en

los 10 años previos. En algunos de estos estudios las cifras de prevalencia eran menores, como en el caso de Teruel, mientras que eran similares en Móstoles o Alcoi, y superiores en Gijón, Vélez-Málaga, Segovia, Calatayud, Vic-Osona o Valladolid. La incidencia era prácticamente igual a la de Calatayud, ligeramente inferior en Teruel y claramente superior en Gijón y Móstoles.

Estas diferencias obtenidas en este estudio llevado a cabo entre 1990 y 1997 podrían ser debidas, como ya hemos dicho, a las diferencias de tamaño de las poblaciones estudiadas (592.424 habitantes cuando se estudiaron Salamanca y Zamora frente a los 207.475 del estudio exclusivamente zamorano), al diferente grado de envejecimiento de la población y al hecho de haber considerado, exclusivamente, las formas clínicamente definidas de la enfermedad pero no las probables pues, en este último caso, la tasa de prevalencia habría alcanzado valores de 57 casos/100.000 habitantes y la de incidencia 3,9 casos/100.000 habitantes/año.

Los autores concluyen que, probablemente, las cifras reales de incidencia de la enfermedad no estén aumentando si no que lo que está mejorando es la asistencia sanitaria lo que posibilita una mayor rapidez en el diagnóstico tal como demuestra la significativa reducción que se objetiva en la demora de este proceso desde que se manifiestan los primeros síntomas de la enfermedad, que pasa de 5,9 años, de media, en el estudio publicado en 1988 a 1,6 años en el llevado a cabo entre 1990 y 1997.

Los resultados del estudio aparecen reflejados en la tabla 5.12.

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

LOCALIDAD	ZAMORA
AÑO	2000
HABITANTES	207.475
Nº TOTAL DE CASOS	91
HOMBRES	33
MUJERES	58
INCIDENCIA	1,8 casos/100.000 habitantes/año
PREVALENCIA	44 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.12.: Zamora

5.2.11. Alcoi

En el año 2000 se publicaron los resultados del estudio realizado por Mallada-Frechín y colaboradores en el área sanitaria de Alcoi, [233]. Localizada en la parte norte de la provincia de Alicante (38°N) está formada por 32 municipios cuya asistencia sanitaria depende de 25 consultorios, 9 centros de salud, un centro de especialidades y un hospital comarcal en el que se encuentra la única Unidad de Neurología de la zona; en esta unidad trabajan 4 neurólogos y, en el resto del área, no existen neurólogos con actividad asistencial exclusivamente privada. Se trata de una zona cuyas características geográficas la hacen adecuada para realizar este tipo de estudios ya que su relativo “aislamiento” dificulta que la población se traslade a la capital de la provincia o a Valencia de manera que reciben, en su práctica totalidad, asistencia sanitaria neurológica únicamente en su propia área sanitaria; además, después de una época de alta inmigración como fueron las décadas de los 50 y 60, la población se mantiene relativamente estable dedicada, en su mayoría, a actividades laborales relacionadas con los sectores secundario y terciario, fundamentalmente industrial, excepto un pequeño porcentaje empleado en actividades agrícolas y ganaderas.

El estudio se desarrolló durante 12 años, desde el 1 de marzo de 1986 hasta el 30 de junio de 1998, escogiéndose como día de prevalencia el 31 de diciembre de 1997 fecha en la que se

confirmó, telefónicamente, que todos los pacientes seguían residiendo en el área sanitaria; la población total incluida en el estudio fue de 130.786 personas.

Los casos se registraron de manera prospectiva durante la duración del estudio y retrospectivamente en aquellos enfermos previamente diagnosticados; se utilizaron los criterios de Poser de EM clínicamente definida y clínicamente probable, [28]. Los datos clínicos se obtuvieron del registro de datos de la Unidad de Neurología del hospital del área, de los médicos de atención primaria de la misma y del resto de hospitales de la región.

El día de prevalencia se identificaron 54 pacientes con EM clínicamente definida y ninguno con una forma clínicamente probable. La edad media de comienzo de los síntomas fue de 32,7 años (34,2 años en los varones y 32,2 años en las mujeres) aunque menor en las de inicio en brotes (tanto si continuaban siendo RR como si ya habían evolucionado a SP), 31 años, frente a los 42,2 años de las formas de inicio PP. La edad media de todos los pacientes, en el día de prevalencia, fue de 42,1 años (42 años en las mujeres y 42,6 años en los varones) aunque, atendiendo a las formas clínicas, se demostró que era superior en las formas PP (55,5 años), que en las SP (47,7 años) y que en las RR (38,1 años). Del total de los casos, 54, 38 de ellos eran formas remitentes recidivantes, 8 progresivas primarias (5 propiamente dichas desde el inicio y otras 3, progresivas recidivantes) y otros 8, progresivas secundarias.

La tasa cruda de prevalencia fue de 41,28 casos/100.000 habitantes. Del total de los pacientes 41 eran mujeres y 13 varones (ratio 3,15/1) de manera que la tasa de prevalencia entre las mujeres era de 61,27 casos/100.000 habitantes y de 20,35 casos/100.000 habitantes en el caso de los hombres.

Durante el periodo de seguimiento se registraron 45 nuevos casos lo que arrojó una tasa media de incidencia de 2,82 casos/100.000 habitantes/año.

Desde un punto de vista clínico la forma más frecuente de comienzo fue la afectación sensitiva seguida de los síntomas del tronco del encéfalo, las alteraciones piramidales, la neuritis

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

óptica y la afectación cerebelosa; alrededor del 42 % de los pacientes debutaron clínicamente con afectación multifocal.

La conclusión de los autores es que las cifras de prevalencia son similares a las encontradas en otras zonas de España (Vélez-Málaga, Vic-Osona, Calatayud, Móstoles, Gijón, Costa de Ponent o Zamora) y de la Europa mediterránea, [234], aunque menores que las notificadas en Cerdeña lo cual estaría relacionado con diferencias genéticas entre la población de la isla y la del resto del continente.

La prevalencia encontrada (41,2 casos/100.000 habitantes) es superior a la descrita previamente en la zona que en 1988 era de 17,8 casos/100.000 habitantes, [214] y en 1992 de 27,7 casos/100.000 habitantes, [235], repitiéndose lo ocurrido en estudios similares realizados en otras zonas geográficas de manera que el incremento de la prevalencia se atribuye, fundamentalmente, a una mejor detección de los casos y a la mayor supervivencia de los pacientes así como, posiblemente, al incremento del número de casos incidentes.

Esta tabla 5.13 resume los resultados de este estudio:

LOCALIDAD	ALCOI
AÑO	2000
HABITANTES	130.786
Nº TOTAL DE CASOS	54
HOMBRES	13
MUJERES	41
EM CLÍNICAMENTE DEFINIDA	54
EM CLÍNICAMENTE PROBABLE	
INCIDENCIA	2,82 casos/100.000 habitantes/año
PREVALENCIA	41 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.13.: Alcoi

5.2.12. Vizcaya

En 2001, Antigüedad y Mendibe, [236], publican los resultados del estudio epidemiológico realizado en Vizcaya (43°N). La fuente de información de la que se recogieron los datos fue el propio registro de pacientes atendidos en la Consulta de Esclerosis Múltiple del Hospital de Cruces (CEMHC) de Bilbao; este registro funciona, de manera ininterrumpida, desde el año 1987 y en él se ha registrado toda la información clínica y paraclínica de los pacientes que se siguen de manera periódica en dicha consulta, independientemente de que pertenezcan o no al área sanitaria del propio Hospital de Cruces. De esta manera se ha constituido una base de datos informatizada en la que se han registrado más de tres millones de ítems.

Se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes que tuvieran un diagnóstico de EM clínicamente definida o probable según los criterios de Poser, [28].

La población que consta en el censo de 1996 es de 500.668 habitantes, de los cuales, aproximadamente, el 23,4 % habían nacido fuera del País Vasco.

Para calcular la tasa cruda de prevalencia se estableció como fecha el 12 de enero de 1999 habiéndose asegurado de que los pacientes que cumplían los criterios para ser considerados como “caso” seguían vivos y residiendo en el área sanitaria de estudio. El que la población del área asistencial del Hospital de Cruces haya permanecido constante a lo largo del estudio supone una gran ventaja en el análisis de los datos obtenidos. La práctica totalidad de los recursos sanitarios de la población son públicos, dependientes del Servicio Vasco de Salud-Osakidetza, no existe ninguna consulta privada de neurología o neuropsiquiatría y la totalidad de los médicos de atención primaria remiten al neurólogo a todos los pacientes con sospecha de enfermedad neurológica; además, todos los pacientes en los que existía sospecha de EM, fueron derivados, de manera sistemática a la CEMHC.

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

Durante el periodo de estudio, 1987 hasta el 12 de enero de 1999, se atienden 427 pacientes con diagnóstico de EM clínicamente definida o probable. La relación mujer/hombre fue de 2,18/1. Del total de estos pacientes un 58,8% pertenecen al área asistencial del Hospital de Cruces, otro 37,2% residen en el resto de Vizcaya y el 4,2% restante lo hacen fuera de la provincia. El 92,5% de los pacientes tenían una EM clínicamente definida y un 7,5% clínicamente probable. La edad media de comienzo clínico fue de 29,3 años y la del conjunto de los pacientes, el día de prevalencia, 40,6 años. El tiempo medio de demora entre el primer síntoma atribuible a la enfermedad y el momento del diagnóstico fue de 3,6 años. El diagnóstico se realizó en el propio Servicio de Neurología del Hospital de Cruces en el 79,2% del total de los pacientes, aunque este porcentaje alcanzaba el 90% en el caso de los pacientes pertenecientes a la propia área asistencial del hospital. El tiempo medio de evolución de la EM, desde el primer síntoma de la misma, hasta el día de prevalencia fue de 11,2 años (84,5% de los pacientes tenían una duración de la enfermedad de menos de 20 años; de más de 20 años el 15,5%, entre 10 y 20 años un 29,6% y el restante 54,9% tenían menos de 10 años de evolución). El porcentaje de pacientes con una evolución clínica superior a los 10 años es inferior a la que, a priori, cabría esperar en función de la edad media de comienzo de la enfermedad pero esta “pérdida” de pacientes, observada en la mayoría de series similares publicadas, está probablemente relacionada con el abandono de la asistencia a las consultas de seguimiento, en las unidades de neurología, por parte de los pacientes con formas clínicas muy evolucionadas, así como por la existencia de formas tan benignas de la enfermedad que no han hecho necesario que el paciente haya acudido nunca al neurólogo.

Las formas clínicas, en el inicio de la enfermedad, fueron la EMRR en un 86,4% de pacientes, Esclerosis Múltiple Progresiva Recurrente (EMPR) en un 4,2% y EMPP en el restante 9,4%.

En la fecha de prevalencia, 12 de enero de 1999, el número de pacientes ascendía a 239 lo que da lugar a una tasa cruda de prevalencia mínima para el área asistencial del Hospital de Cruces de 47,7 casos/100.000 habitantes.

5. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN ESPAÑA

También se ha realizado una estimación de la incidencia anual en base a la fecha en la que los pacientes referían haber tenido el primer síntoma atribuible a la enfermedad; de esta forma se calcula una tasa cruda de incidencia anual durante la década 1988-1997 de 2,76 casos/100.000 habitantes/año siendo el año 1988 en el que hubo una cifra mínima, 1,40, y alcanzándose el máximo, 4,19, en 1991. La tasa cruda de incidencia anual media en los diez años previos, 1977-1987, había sido de 1,20 casos/100.000 habitantes/año. Lógicamente, esta “estimación” incidental tiene la limitación o el sesgo de “memoria inherente” existente en cualquier enfermedad crónica en la que se produce un retraso diagnóstico entre el síntoma inicial y el momento del diagnóstico, así como el hecho de que los datos se extraen, de manera retrospectiva, de un registro clínico y no se realiza una búsqueda, prospectiva, de los casos incidentales.

Los autores concluyen que, en base a estos resultados, el área asistencial de Cruces se sitúa en una zona de elevada frecuencia de la enfermedad y que los resultados pueden considerarse fidedignos ya que el número de pacientes con EM que no están siendo atendidos en la CEMHC es, con toda seguridad, anecdótico. Las cifras obtenidas son similares a las de otros estudios realizados en España como los llevados a cabo en Gijón, Valladolid, Segovia, Vic-Osona, Vélez-Málaga, Lanzarote, Móstoles, Zamora, Costa de Ponent o Alcoi.

La tabla 5.14 resume los datos previos.

LOCALIDAD	VIZCAYA
AÑO	2001
HABITANTES	500.668
Nº TOTAL DE CASOS	239
EM CLÍNICAMENTE DEFINIDA	221
EM CLÍNICAMENTE PROBABLE	18
INCIDENCIA	2,76 casos/100.000 habitantes/año
PREVALENCIA	48 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.14.: Vizcaya

5.2.13. Menorca

El primer estudio epidemiológico en EM en las Islas Baleares, cuyos resultados se publican en el año 2001, fue realizado por Casquero y colaboradores, [237]. Según el censo poblacional de 1996 la población total de esta isla, cuya ubicación latitudinal aproximada es 39°N-40°N, era de 69.007 habitantes, repartidos en una superficie total de 684 km²; el 75,3 % de los habitantes son nacidos en las Islas Baleares, un 20,5 % en la península (sobre todo en Andalucía y Cataluña) y alrededor del 4,2 % son nativos de otros países. La mitad de la población, 51 %, vive en la misma localidad en la que nació y la distribución de los habitantes, por edad y sexo, no difiere significativamente de la del resto de la población española. La asistencia sanitaria pública en la isla está bien desarrollada, en base a una única área sanitaria, constituida por 7 centros de salud en los que trabajan 31 médicos de atención primaria y un único hospital, Verge de Toro, en Mahón, en el que trabaja, desde 1987, el primer y único neurólogo de la isla (antes de esta fecha la asistencia neurológica era prestada por especialistas de Mallorca o Barcelona). Los pacientes se identificaron en base al análisis de los registros clínicos del único neurólogo de la isla, de los informes de alta hospitalaria, de los datos proporcionados por médicos generales, internistas, oftalmólogos, rehabilitadores, fisioterapeutas, asistentes sociales y de la Asociación local de Esclerosis Múltiple. Todos los pacientes fueron valorados por Casquero y, posteriormente, otros dos neurólogos revisaron los datos clínicos, analíticos y de neuroimagen.

En este estudio también se utilizaron los criterios diagnósticos de Poser para la clasificación de los pacientes en formas clínicamente definidas o probables, [28], el día escogido como fecha de prevalencia (31 de diciembre de 1996).

Un total de 46 pacientes (32 mujeres y 14 hombres) cumplían criterios de EM clínicamente definida o probable el día de prevalencia; del total de las formas clínicamente definidas, 42 casos, 6 de ellos lo eran “con apoyo de laboratorio” y únicamente 4 del total de 46 eran formas clínicamente probables. La edad media de los pacientes el día de prevalencia era de 42,1 años, la edad media en el momento del comienzo de los síntomas fue de 29,4 años y de 35,3 años en el momento del diagnóstico de forma que transcurrieron, de media, 6,2 años desde los

primeros síntomas hasta el momento del diagnóstico (10,2 años en los casos de inicio antes de 1987 y 2,1 años en los que comenzaron a partir de este año); el tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 13,3 años. La forma más frecuente de inicio fue la sintomatología motriz (15 pacientes), seguida de la neuritis óptica (12), los síntomas sensitivos (10), la diplopía (6), la afectación vestibular (2) y los síntomas cerebelosos (1 paciente). Con respecto a las formas clínicas cabe señalar que 33 pacientes (71,7%) cursaron en forma de EMRR, 4 (8,6%) fueron EMPP y 9 (19,5%) tenían una EMSP.

Estas cifras traducen una tasa cruda de prevalencia de 68,6 casos/100.000 habitantes, 94,7 / 100.000 habitantes considerando únicamente a las mujeres y 42,1/100.000 habitantes en el caso de los varones. La tasa ajustada de prevalencia considerando únicamente la población de origen español era de 67,3 casos/100.000 habitantes y alcanzaba 74,7 casos/100.000 habitantes en el caso de la población de origen europeo. Habían nacido en Menorca un total de 37 pacientes (78,2%), 7 en la España peninsular, 2 en el Reino Unido, aunque habían residido en Menorca durante más de 20 años, y 1 en Marruecos que llevaba más de 10 años viviendo en la isla. La tasa más elevada por rango de edad se obtuvo para la década 40-49 años.

Las cifras de incidencia se calcularon considerando a todos aquellos pacientes que hubieran comenzado con la enfermedad, viviendo en Menorca, entre 1987 y 1996, resultando ser un total de 22 pacientes lo que suponía una tasa media de incidencia anual durante dicho periodo de 3,4 casos/100.000 habitantes/año (2,82 casos/100.000 habitantes/año entre los varones y 4,9 casos/100.000 habitantes/año en el caso de las mujeres).

Los autores concluyen que los resultados del estudio permiten considerar a Menorca como una zona de riesgo alto de la enfermedad con tasas de prevalencia incluso superiores a las comunicadas en otros estudios españoles similares y en consonancia con los de otros países mediterráneos meridionales excepto Cerdeña, como ya hemos referenciado con anterioridad, donde se alcanzan tasas de hasta 140 casos/100.000 habitantes.

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

Los resultados de este estudio menorquín aparecen en forma de tabla (5.15) esquemática:

LOCALIDAD	MENORCA
AÑO	2001
HABITANTES	67.009
Nº TOTAL DE CASOS	46
HOMBRES	14
MUJERES	32
EM CLÍNICAMENTE DEFINIDA	42
EM CLÍNICAMENTE PROBABLE	4
INCIDENCIA	3,4 casos/100.000 habitantes/año
PREVALENCIA	69 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.15.: Menorca

5.2.14. La Palma

Los primeros estudios epidemiológicos en EM realizados en las Islas Canarias se llevaron a cabo en los años 80, el primero de ellos en Las Palmas, [210], y posteriormente otro de características similares en Lanzarote, [216]; en ambos se comunicaron cifras de prevalencia de la enfermedad muy probablemente infravaloradas (6,2 casos/100.000 habitantes y 15 casos/100.000 habitantes, respectivamente) tal como hemos referenciado anteriormente en este mismo trabajo y ello parece debido, en gran medida, a que se basaron únicamente en registros hospitalarios con las limitaciones que ya sabemos que implican este tipo de análisis. Las Islas Canarias constituyen una región de gran interés para este tipo de estudios epidemiológicos debido a su localización geográfica, próxima al continente africano, y al origen de su población, fundamentalmente de ancestros europeos. Por este motivo se realizó un estudio en La Palma con objeto de estimar la prevalencia e incidencia de la enfermedad en dicha isla, [238]. La Palma (28°N), tiene una superficie total de 706 km², es dependiente administrativamente de la provincia de Tenerife y constituye la 3ª isla más habitada de todo el

archipiélago, 81.507 habitantes, según el censo poblacional de 1996, siendo la mayor parte de ellos descendientes de españoles, portugueses, italianos y flamencos; esta población ha permanecido bastante estable a pesar de los movimientos de emigración, de principios del siglo XX, hacia América del Sur. La estructura sanitaria de la isla se organiza en seis áreas sanitarias constituidas por un único hospital comarcal, dos centros de especialidades, seis centros de salud y doce consultorios médicos de actividad privada. El estudio se desarrolló desde 1995 hasta 1998, siendo el 15 de diciembre de 1998 la fecha escogida como día de prevalencia. La fuente principal de información fue el registro de historias clínicas del Hospital Virgen de las Nieves de La Palma, aunque también se consultaron los de los centros de salud de la isla los de otros hospitales públicos y privados de Tenerife, los de centros de realización de RM, farmacias, asociaciones de pacientes y servicios sociales.

Los pacientes se clasificaron en formas clínicamente definidas o clínicamente probables en base a criterios de Poser, [28].

El día de prevalencia se encontraron un total de 34 casos de los cuales 25 eran mujeres y 9 hombres. El 85 % de los pacientes eran nativos de La Palma, 2 habían nacido en otras islas del archipiélago y 3 eran naturales de fuera de las Canarias. La edad media de la población el día de prevalencia fue de 39,1 años y de 29,8 años la de inicio de los síntomas; la duración media de la enfermedad era de 11,5 años y el tiempo medio que transcurría entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico, 3,6 años. El 61 % de los pacientes (21 casos) tenían una forma remitente recurrente, un 32 % (11 casos) eran formas progresivas secundarias o progresivas recurrentes y únicamente un 6 % (6 pacientes) estaban afectados por una forma de inicio y curso primario progresivo. La forma más frecuente de inicio clínico fueron las alteraciones sensitivas seguidas de las manifestaciones piramidales, visuales, troncoencefálicas y cerebelosas.

La tasa de prevalencia fue de 42 casos/100.000 habitantes (39 casos/100.000 si únicamente se consideraban las formas clínicamente definidas, 32 casos del total); por sexos la prevalen-

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

cia variaba entre 22 casos/100.000 habitantes en el caso de los varones y 60 casos/100.000 habitantes para las mujeres.

Durante el periodo de estudio la incidencia media anual fue de 2,25 casos/100.000 habitantes /año.

La conclusión de los autores es que la prevalencia encontrada en el estudio, 42 casos/100.000 habitantes, es mayor que la publicada en estudios previos realizados en las Islas Canarias, al igual que había ocurrido en otras áreas geográficas cuando los estudios se repiten en fechas sucesivas, de manera que esta isla correspondería a una zona de prevalencia media-alta cuando, en base a su localización geográfica, debería de corresponder a una zona de riesgo bajo para la enfermedad. No obstante, esta cifra de prevalencia es ligeramente inferior a la publicada en estudios similares realizados en la España peninsular de manera que los autores teorizan sobre la posible influencia de ciertos factores ambientales, relacionados con la ubicación geográfica de la isla, o con factores genéticos, aunque las diferencias de este tipo entre la población insular y la de la península no han sido suficientemente evaluadas.

La tabla 5.16 muestra, a modo de resumen, los principales resultados del estudio:

LOCALIDAD	LA PALMA
AÑO	2002
HABITANTES	81.507
Nº TOTAL DE CASOS	34
HOMBRES	9
MUJERES	25
EM CLÍNICAMENTE DEFINIDA	32
EM CLÍNICAMENTE PROBABLE	2
INCIDENCIA	2,5 casos/100.000 habitantes/año
PREVALENCIA	42 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.16.: La Palma

5.2.15. Marina Alta (Alicante)

En el mismo año 2002, García-Gallego y Morera-Guitart, [239], publican su estudio realizado en el distrito sanitario de Marina Alta (38°N) perteneciente a la provincia de Alicante. Este distrito está constituido por 32 municipios y tiene una desarrollada estructura sanitaria constituida por 11 centros de salud, uno de especialidades y un hospital comarcal en el que asienta la única Unidad de Neurología del área, formada por 2 neurólogos. Dicha unidad comenzó a funcionar en el Hospital Marina Alta en 1988 de manera que toda la atención específica neurológica del área se realiza en ella lo que facilita el diseño y desarrollo del estudio epidemiológico. La población del área, según los datos del INE de 1988, es de 129.426 habitantes de los cuales el 63,6% se distribuyen en la franja de edad que va desde los 10 a los 60 años, es decir, la de mayor prevalencia de la enfermedad. La población se ocupa, fundamentalmente, en sectores secundario y terciario relacionados con el turismo existiendo una elevada tasa de inmigración procedente, fundamentalmente del centro y norte de Europa.

El diseño del estudio es de tipo retrospectivo, descriptivo y de identificación de casos y se desarrolla desde el 1 de marzo de 2001 hasta el 31 de agosto del mismo año y se estableció el día 1 de mayo de 2001 como fecha de prevalencia.

La información clínica se obtuvo de los registros del archivo del propio hospital Marina Alta (tanto de hospitalización como de la consulta externa de neurología), así como del Servicio de Urgencias del hospital, y de los centros de salud dependientes del área con los que se contactó telefónicamente y mediante formularios enviados por correo.

Se utilizaron los criterios de Poser, [28], y se tuvieron en cuenta, únicamente, las formas de EM clínicamente definidas.

El día de prevalencia había 54 casos de los cuales el 70,37% eran mujeres y el 29,63% varones (ratio 2,4/1); un 96,30% de los pacientes cumplían criterios de EM clínicamente de-

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

finida y el 3,70% restante de EM probable. La edad media de los pacientes fue de 46,6 años (45,97 años para las mujeres y 48,18 años para los varones). De la población estudiada, 37 pacientes (68,5%) eran autóctonos de la zona, 15 pacientes (27,7%) eran extranjeros y dos pacientes (3,7%) procedían de Madrid. La edad media de inicio de los síntomas fue de 33,75 años, la edad media de inicio de los síntomas en los casos que empezaron con clínica remitente recurrente fue de 32,65 años y de 39,8 años para los pacientes que iniciaron su proceso con la forma primaria progresiva de la enfermedad.

El tiempo medio transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico clínico de EM fue inferior a un año en el 22,22% de los casos, se demoró entre uno y tres años en el 42,59% de los pacientes y se precisaron más de tres años para llegar al diagnóstico en el 25,93% restante. La media de evolución de la enfermedad de los pacientes hasta el momento del estudio fue de 12,58 años. La forma clínica más frecuente tras el primer síntoma fue la remitente recurrente con un 85,19% de los casos y la primaria-progresiva en el 9,26%; en el restante 5,56% no constaba la forma clínica inicial.

La tasa cruda de prevalencia para los casos de EM definida fue de 40,31 casos/100.000 habitantes. La prevalencia de los pacientes locales fue de 28,7 casos/100.000 habitantes y la de los pacientes residentes no autóctonos fue de 11,6 casos/100.000 habitantes.

Las cifras de prevalencia obtenidas, 40,31 casos/100.000 habitantes, se asemejan a las registradas en otros estudios, como el realizado en el área de Alcoi, [233], con 41,2 casos/100.000 habitantes. Los autores concluyen que estas cifras de prevalencia presentan una importante limitación “metodológica” al no haber sido obtenidas a partir de un estudio epidemiológico de campo y que tampoco se incluyó una amplia muestra de población para obtener unos intervalos de confianza aceptables de manera que, a pesar de haberse señalado que el tamaño óptimo de las poblaciones a estudiar debería oscilar entre 30.000-60.000 habitantes, probablemente estudios en poblaciones de 100.000- 150.000 habitantes, si la red sanitaria es buena, permitan dar cifras más ajustadas. Otra de las limitaciones señaladas por los autores es el hecho de in-

5. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN ESPAÑA

cluir en el estudio bastantes pacientes (27,7%) no nativos del área sanitaria estudiada y que ya habían sido diagnosticados de la enfermedad en su país de origen lo que podría sesgar, más aún, los datos obtenidos y de esta manera si consideramos únicamente la tasa de prevalencia de las formas clínicamente definidas entre los pacientes autóctonos la cifra descendería hasta 28,7 casos/100.000 habitantes lo que situaría a esta zona geográfica como de riesgo medio de la enfermedad. También es llamativo el hecho de que, desde un punto de vista clínico, aunque la más frecuente de todas (aproximadamente 48% del total de los pacientes), la EMRR es claramente inferior a la notificada en otros estudios donde llega a alcanzar hasta alrededor del 70% de los casos y los autores justifican estos resultados por el hecho de existir, entre la población estudiada, una elevada proporción de pacientes extranjeros con formas de la enfermedad de muchos años de evolución y, por lo tanto, en fases progresivas.

Por lo tanto, de manera resumida, podríamos decir que este estudio presenta evidentes diferencias metodológicas comparado con otros realizados en España y publicados en los mismos años de manera que hemos de ser cautos a la hora de extrapolar los datos obtenidos y realizar comparaciones con los notificados en esos otros estudios.

Los datos del estudio aparecen recogidos en la tabla 5.17.

LOCALIDAD	MARINA ALTA (ALICANTE)
AÑO	2002
HABITANTES	129.426
Nº TOTAL DE CASOS	54
HOMBRES	16
MUJERES	38
EM CLÍNICAMENTE DEFINIDA	52
EM CLÍNICAMENTE PROBABLE	2
PREVALENCIA	40 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.17.: Marina Alta

5.2.16. Costa de Ponent (Barcelona)

En esta misma área sanitaria se había realizado un estudio previo cuyos resultados y conclusiones y hemos comentado en el apartado 5.2.9 de esta misma revisión epidemiológica.

Unos años después, en 2002, Moral y colaboradores, [240], “prolongan” el estudio anterior extendiendo el periodo de seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2001 que es la que fecha elegida como día de prevalencia siendo el objetivo principal, al igual que en el análisis previo, la determinación de la incidencia durante estos 15 años (1 de enero de 1987 hasta 31 de diciembre de 2001).

Los autores no publicaron, de manera oficial, los resultados del estudio si no que, únicamente, fueron notificados en la LIV Reunión anual de la SEN, del año 2002, de manera que disponemos, únicamente, del abstract para realizar una exposición somera del mismo.

El método utilizado es similar al del estudio previo, es decir, un registro hospitalario de base poblacional en la región sanitaria Costa de Ponent (41°N); en este caso la población total estimada en el área referida es de 1.177.940 habitantes (aproximadamente 120.000 más que en el estudio del año 1999).

Nuevamente se utilizaron los criterios diagnósticos de Poser, [28], de EM clínicamente definida y clínicamente probable y las fuentes de información a partir de las cuales se recogieron los datos fueron la EDMUS y el Institut d'estadística de Catalunya.

El día de prevalencia se identificaron 653 pacientes que cumplían criterios diagnósticos para ser considerados como “caso” a incluir en el estudio existiendo una mayor frecuencia de la enfermedad entre las mujeres con una ratio 1,68/1 con respecto a los hombres.

5. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN ESPAÑA

La tasa de prevalencia a fecha 31 de diciembre de 2001 fue de 53,82 casos/100.000 habitantes (39,14 casos/100.000 habitantes entre los hombres y 65,72 casos/100.000 habitantes entre las mujeres). En el estudio publicado en 1999, que había utilizado como fecha de prevalencia el día 31 de mayo de ese mismo año, la tasa de prevalencia había sido de 48,21 casos/100.000 habitantes de manera que se evidencia un incremento en las cifras de prevalencia similar a lo notificado en otras regiones sanitarias, de diferentes localizaciones geográficas, en las que se repite, con un intervalo de tiempo variable, un mismo diseño de estudio.

La incidencia media anual durante los 15 años analizados fue de 3,04 casos/100.000 habitantes/año, ligeramente superior en el caso de las mujeres (3,81 casos/100.000 habitantes/año) frente a los hombres (2,24 casos/100.000 habitantes/año). A diferencia de lo que ocurre con la tasa de prevalencia, que hemos referido que se ha incrementado de manera significativa en un periodo de 5 años, la tasa de incidencia se ha mantenido prácticamente estable ya que en el estudio publicado en 2009 la cifra de incidencia media anual era de 3,08 casos/100.000 habitantes/año.

Los autores concluyen que las cifras de prevalencia e incidencia obtenidas son similares a las encontradas en otros estudios similares realizados en España.

El resumen del estudio se muestra de forma esquemática en la tabla 5.18.

LOCALIDAD	COSTA DE PONENT
AÑO	2002
HABITANTES	1.177.940
Nº TOTAL DE CASOS	653
HOMBRES	244
MUJERES	409
INCIDENCIA	3,04 casos/100.000 habitantes/año
PREVALENCIA	54 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.18.: Costa de Ponent (Barcelona).

5.2.17. Bajo Aragón

En 2003 se presentan los resultados de un nuevo estudio epidemiológico en EM realizado por Modrego y Pina, [241], en la zona geográfica de Bajo Aragón (39°N–41°N) perteneciente a la provincia de Teruel. Desde un punto de vista étnico la población es heterogénea, pero presenta una muy baja tasa de inmigración. Sus 58.666 habitantes, según el censo del año 2001, residen en un ámbito rural y únicamente existe una población de más de 10.000 personas. Desde un punto de vista sanitario el Hospital de Alcañiz es el único de referencia para toda la población y cuenta con asistencia neurológica y rehabilitadora siendo a este centro al que los médicos de atención primaria remiten a los pacientes con sospecha de patología neurológica para diagnóstico y tratamiento.

En 1994 se creó un registro prospectivo con el objetivo de realizar un seguimiento epidemiológico, tanto de prevalencia como de incidencia, de los pacientes con EM de manera que, cada año, se actualizaba dicho registro con datos obtenidos de diferentes fuentes de información. Se utilizaron los criterios de Poser para EM clínicamente definida y clínicamente probable, [28].

Se estableció el 1 de enero de 2003 como día de prevalencia y en esa fecha se contabilizaron un total de 44 pacientes (29 mujeres y 15 hombres) residentes en el área del estudio; del total de estos pacientes 20 fueron prevalentes y 24 incidentes. Había 34 pacientes con una forma clínicamente definida y 10 con una forma clínicamente probable. La edad media de los enfermos el día de prevalencia era de 41,3 años mientras que en el momento de comienzo de los síntomas lo era de 29 años. La duración media de la enfermedad fue de 10,8 años. El tiempo medio transcurrido entre el comienzo de los síntomas y el momento del diagnóstico fue de 2 años (3,5 años si consideramos solamente los pacientes prevalentes y 0,7 años para los incidentes).

La tasa cruda de prevalencia fue de 75 casos/100.000 habitantes (50 casos/100.000 habitantes entre los hombres y 99,7 casos/100.000 habitantes en el caso de las mujeres); en el año

1994 la tasa de prevalencia, considerando ambos sexos, había sido de 34 casos/100.000 habitantes en esta misma área geográfica lo que demuestra que el incremento de la misma es, al igual que ocurre en otros estudios repetidos a lo largo del tiempo en poblaciones de idénticas localizaciones, estadísticamente significativo.

Los síntomas sensitivos fueron la forma de presentación en 14 de los pacientes, 12 de ellos debutaron con afectación motriz en una o varias extremidades, la neuritis óptica fue el primer síntoma en 8 y la diplopia en 6 mientras que 3 tuvieron vértigo y solamente 1 de ellos tuvo, como síntoma inicial, un trastorno psiquiátrico. Las formas remitentes recurrentes fueron las más frecuentes (38 pacientes) seguidas de las secundarias progresivas (5 casos) y de las progresivas desde el comienzo (solamente 1 paciente).

Las tasas de incidencia fueron estimadas de manera prospectiva desde 1994 hasta 2002 y comparadas con las notificadas, tras una observación retrospectiva, durante el periodo 1984-1993; se consideró caso incidente a todo aquel paciente, residente en el área de estudio, en el que los síntomas, no el momento del diagnóstico, comenzaron durante el periodo de seguimiento. Así, la tasa media de incidencia anual durante el periodo de seguimiento, fue de 4,6 casos/100.000 habitantes/año correspondiente a los 24 nuevos casos que fueron identificados; sin embargo, entre 1984-1993, la tasa media de incidencia anual había sido de 3 casos/100.000 habitantes/año determinada por el hallazgo de 17 casos incidentes. De esta manera si consideramos la incidencia ajustada por edad en ambos periodos obtenemos un valor de 4,7 casos/100.000 habitantes durante el periodo de seguimiento prospectivo y de 3,2 casos/100.000 habitantes en el retrospectivo lo que da lugar a una ratio estandarizada de incidencia (número de casos incidentes observados respecto al número de casos incidentes esperados) de 1,47, no estadísticamente significativa.

Los autores concluyen que, en el momento de publicarse el estudio, sus tasas de incidencia y prevalencia son las más altas notificadas hasta entonces en España. También reflexionan sobre si realmente existe un incremento de la frecuencia de la enfermedad, pero parecen concluir

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

que esto no es así si no que el aumento del número de casos prevalentes e incidentes está en relación, como se evidencia en otros muchos estudios similares realizados en España, con una mejor y más precoz detección de los mismos, desde la utilización rutinaria de la RM para el diagnóstico de la EM, aunque también señalan que el pequeño tamaño de la población estudiada no permite realizar estas afirmaciones de forma rotunda. Durante el periodo de seguimiento fallecieron 2 pacientes lo que constituye una tasa muy baja de mortalidad atribuible a la EM, aunque no puede ser comparada con la que habría existido en la misma área geográfica en el estudio retrospectivo realizado años antes ya que en dicho estudio no se notificó este dato; sin embargo, esta cifra está en consonancia con las tasas de mortalidad de la EM, a nivel español, entre 1975 y 1979, [242].

En la tabla 5.19 se resume los datos del estudio:

LOCALIDAD	BAJO ARAGÓN
AÑO	2003
HABITANTES	58.666
Nº TOTAL DE CASOS	44
HOMBRES	15
MUJERES	29
EM CLÍNICAMENTE DEFINIDA	34
EM CLÍNICAMENTE PROBABLE	10
INCIDENCIA	4,6 casos/100.000 habitantes/año
PREVALENCIA	75 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.19.: Bajo Aragón

5.2.18. Las Palmas

Aladro y colaboradores, [243], realizaron un estudio para determinar la incidencia y prevalencia de la EM en las Islas Canarias basado en la población de la ciudad de Las Palmas de

Gran Canaria (28°N), la más poblada de las ciudades del archipiélago. Según el censo de 1991 esta ciudad tenía una población total de 354.863 habitantes. Esta población se había incrementado de manera muy significativa desde 1961 hasta 1981 debido a la elevada inmigración que se produjo desde las zonas rurales de la isla motivada por el desarrollo del sector turístico, sin embargo, desde 1981 en adelante, apenas se produjeron modificaciones significativas en cuanto al tamaño de la misma, así como a las distribuciones por sexos o grupos de edad excepto un discreto incremento del grupo poblacional de mediana edad. Según los datos del referido censo de 1991 aproximadamente el 70,5 % de la población había nacido en la propia ciudad, 14,1 % eran nativos de otras zonas de la isla o de otra isla canaria, 9,4 % procedían de otras regiones españolas peninsulares y el 6 % restante eran extranjeros (fundamentalmente sudamericanos).

El sistema público de salud de Las Palmas está constituido por 16 centros de salud y 3 hospitales universitarios, uno de ellos específicamente materno-infantil y otros dos de tipo general existiendo en estos últimos un Servicio de Neurología en cada uno de ellos. Además, existen 7 pequeños hospitales privados, un centro, también privado, de realización de RM, 12 centros de rehabilitación y 15 neurólogos que desarrollan actividad privada en la ciudad.

El estudio fue realizado desde enero de 1998 hasta diciembre de 2002 estableciéndose el último día del mes de diciembre de ese año como fecha de prevalencia. La población incluida en el estudio era de 82.623 habitantes el día de prevalencia, 31 de diciembre de 2002, dependientes de 3 centros de salud y de un hospital universitario en el que trabajaban la mayor parte de los investigadores y en el que se ubicaban tanto la unidad de RM como el Servicio de Rehabilitación. La mayoría de los médicos generales del área sanitaria de estudio fueron instruidos en el propio hospital estableciéndose una óptima colaboración para el desarrollo de la investigación. Se utilizaron como fuentes de información los registros de los archivos de neurología, rehabilitación, unidades de RM y de neurofisiología de los hospitales públicos de la ciudad, así como los de las unidades de medicina interna de los hospitales privados y los centros de RM también de carácter privado. Los datos fueron actualizados una o dos veces

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

al año y para ello se contactó, personalmente o por carta, con neurólogos, oftalmólogos, internistas, neurocirujanos, rehabilitadores y fisioterapeutas. También se obtuvieron datos de la asociación local de pacientes con EM y trabajadores sociales.

Los pacientes fueron clasificados, según los criterios diagnósticos de Poser, [28], en formas clínicamente definidas, definidas “con apoyo de laboratorio” o clínicamente probables y también se analizó la tasa cruda de prevalencia según los criterios de McDonald, [74], aunque excluyendo la categoría “esclerosis múltiple posible”. Para calcular la incidencia anual se tuvieron en cuenta los síntomas iniciales atribuibles a la enfermedad, no el momento del diagnóstico.

El día de prevalencia un total de 64 pacientes (48 mujeres y 16 hombres) estaban vivos y residían en el área de estudio; 63 de ellos tenían una forma de EM clínicamente definida, según criterios de Poser, y solamente 1 tenía una forma clínicamente probable. Utilizando los criterios de McDonald, el número total de pacientes era ligeramente inferior, 61 en total. De la totalidad de los pacientes 53 habían nacido en la isla y siempre habían vivido en ella, 8 procedían de la península (5 de ellos habían llegado a Gran Canaria antes del comienzo de la enfermedad) y 3 de ellos eran nacidos en América del Sur (2 habían inmigrado a Gran Canaria en la infancia). La edad media al inicio de los síntomas era de 29,5 años (30,4 años entre los hombres y 29,2 años para las mujeres); la edad media, en la fecha de prevalencia, fue de 40,3 años (prácticamente similar entre hombres y mujeres) y la duración media de la enfermedad desde el comienzo de los síntomas hasta la fecha de prevalencia fue de 10,7 años (9,8 años en el caso de los hombres y 8,7 años entre las mujeres). El tiempo medio de demora entre el comienzo de los síntomas y el momento del diagnóstico fue de 3,4 años (3,9 años considerando solamente a las mujeres y 2,1 años para los hombres); en el caso de los pacientes cuyos síntomas comenzaron durante el periodo de estudio se objetivó que el tiempo medio en el proceso de diagnóstico se reducía, para ambos sexos, hasta 1,53 años. El 73,4% de los pacientes (47 casos) tenían una forma EMRR, un 18,8% (12) eran EMSP y el restante 7,8% (5) lo constituían las EMPP.

Atendiendo a los criterios de Poser la tasa cruda de prevalencia fue de 77 casos/100.000 habitantes (39,6 casos/100.000 habitantes entre los hombres y 113,8 casos/100.000 habitantes para las mujeres); si se excluían los casos de EM clínicamente probable esta tasa descendía de forma muy ligera hasta 76,2 casos/100.000 habitantes y, según criterios de McDonald la tasa se situaba en 73,8 casos/100.000 habitantes. Realizando un ajuste de las tasas por sexo y edad se observó que las más elevadas se obtenían entre las mujeres y en el rango de edad de 35 a 54 años.

La sintomatología inicial no pudo establecerse topográficamente de manera precisa en el 45,3% de los casos, 14 pacientes (29,1%) debutaron con una neuritis óptica, 11 de ellos (17,2%) lo hicieron en forma de mielopatía y los 13 restantes (20,4%) comenzaron con sintomatología cerebelosa/troncoencefálica.

Hubo 17 casos incidentes durante el periodo de seguimiento del estudio, 13 mujeres y 4 hombres, lo que representa una tasa media de incidencia anual de 4,1 casos/100.000 habitantes/año.

La conclusión de los autores es que, al igual que a partir de los datos obtenidos en el estudio realizado en la isla de La Palma, [238], puede considerarse el archipiélago canario como una zona de riesgo medio-alto para la EM a diferencia de lo que cabría esperar según la distribución latitudinal postulada por Kurtzke aun cuando las cifras de prevalencia de La Palma son sensiblemente inferiores a las de Gran Canaria sin que se hayan podido evidenciar influencias genéticas o ambientales que condicionen estas diferencias ni tampoco de tipo geográfico, cultural o económico, ya que en estos aspectos también las poblaciones son similares, de manera que, realizando una estimación ajustada por grupos de edad de las poblaciones, esperaríamos encontrar en La Palma prevalencias de alrededor de 68 casos/100.000 habitantes, frente a los 42 que se evidenciaron en el estudio de Hernández y colaboradores, de manera que, lo más probable, es que estas diferencias estén motivadas por variaciones metodológicas en el diseño del propio estudio. Al igual que en otros estudios los autores creen que el incremento de la

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

prevalencia, comparada con la notificada en esta misma zona geográfica en los años 80, [210], está determinada por una mejoría del acceso de la población al sistema sanitario, al uso rutinario de la RM para el diagnóstico de la enfermedad lo que permite una más precoz detección de los casos y no a un incremento real en la incidencia.

En la tabla 5.20 resumimos los resultados del estudio:

LOCALIDAD	LAS PALMAS
AÑO	2005
HABITANTES	82.623
Nº TOTAL DE CASOS	64
HOMBRES	16
MUJERES	48
EM CLÍNICAMENTE DEFINIDA	63
EM CLÍNICAMENTE PROBABLE	1
INCIDENCIA	4,1 casos/100.000 habitantes/año
PREVALENCIA	77 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.20.: Las Palmas

5.2.19. Santiago de Compostela

El estudio realizado por Ares y colaboradores, [27], publicado en 2007 en *Multiple Sclerosis*, se desarrolló en la ciudad de Santiago de Compostela (42°N), Galicia. Constituyó el primer estudio epidemiológico de estas características realizado en esta zona geográfica a pesar de ser por su tamaño poblacional, 90.188 habitantes según los datos del censo de 2001 del Instituto Nacional de Estadística, por su homogeneidad genética y por la escasa tasa migratoria que soporta, una población óptima, a priori, para el desarrollo de este tipo de estudios.

La identificación de los pacientes se realizó, de manera prospectiva, desde el 1 de enero de 1998 hasta el 15 de septiembre de 2003, fecha escogida como día de prevalencia. Se utilizaron los criterios de Poser para establecer el diagnóstico de formas clínicamente probables y clínicamente definidas de EM, [28]; los pacientes tenían que estar censados en el ayuntamiento de Santiago de Compostela el día escogido como fecha de prevalencia lo que se comprobó contactando telefónicamente con todos y cada uno de ellos el día 15 de septiembre de 2003. Los datos clínicos se obtuvieron consultando los registros del Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Santiago de Compostela, de los médicos de atención primaria de los centros de salud, así como de otros médicos especialistas (oftalmólogos, internistas, rehabilitadores, neurocirujanos), de centros hospitalarios privados de la ciudad y de asociaciones de pacientes, servicios sociales e instituciones religiosas.

El día de prevalencia se identificaron 71 pacientes (44 mujeres y 27 hombres), de los cuales 61 tenían una forma clínicamente definida de la enfermedad y 10 lo eran clínicamente probables. La edad media el día de prevalencia fue de 40,5 años mientras que la edad media en el comienzo de la enfermedad fue de 30 años; el tiempo medio de evolución de la enfermedad desde el comienzo de los síntomas hasta la fecha de prevalencia fue de 10,8 años y el tiempo medio desde el comienzo de la enfermedad hasta el momento del diagnóstico fue de 3 años.

Se obtuvo un valor de 78,7 casos/100.000 habitantes como tasa cruda de prevalencia (91,6 casos/100.000 habitantes en el caso de las mujeres y 64,1 casos/100.000 habitantes entre el sexo masculino).

Durante el periodo del estudio la incidencia media anual fue de 5,3 casos/100.00 habitantes/año objetivándose un incremento en el número de nuevos casos durante el año 1999.

Los autores concluyen que la tasa cruda de prevalencia del estudio, 79 casos/100.000 habitantes, es la más alta notificada en España hasta ese momento. Al igual que en otros estudios de similares características se discute si existe un incremento auténtico del número de casos, inci-

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

dencia, que justifique en parte el incremento de la prevalencia que se observa progresivamente en España, al igual que en otros países, desde los estudios realizados a partir de los años 80 o si este incremento del número de casos/100.000 habitantes está relacionado, exclusivamente y como ya apuntaron otros autores, con un más fácil y rápido acceso a los sistemas sanitarios lo que conlleva una más precoz detección del número de casos y a la posible influencia en la mejora de los cuidados sociosanitarios que reciben los pacientes que darán lugar, en último término, a una prolongación en la supervivencia media de los mismos. Con respecto a la elevada incidencia que demuestra el estudio se hace referencia a que este es un parámetro difícil de comparar entre unos estudios y otros y se piensa que en muchos estudios estas cifras están infravaloradas y ello puede ser debido a los criterios diagnósticos utilizados en estos análisis o al hecho de que estén basados, únicamente, en revisiones retrospectivas de series hospitalarias y no en búsquedas prospectivas de nuevos casos incidentes; otras veces los estudios, aunque de tipo prospectivo, no se desarrollan durante un tiempo suficiente, habitualmente estimado en 5 años, para extraer datos sólidos que se aproximen de manera adecuada a la auténtica realidad.

En la tabla 5.21 se resumen los principales resultados del estudio:

LOCALIDAD	SANTIAGO DE COMPOSTELA
AÑO	2007
HABITANTES	90.188
Nº TOTAL DE CASOS	71
HOMBRES	27
MUJERES	44
EM CLÍNICAMENTE DEFINIDA	61
EM CLÍNICAMENTE PROBABLE	10
INCIDENCIA	5,3 casos/100.000 habitantes/año
PREVALENCIA	79 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.21.: Santiago de Compostela

5.2.20. Lanzarote

Hernández-Ramos, [244], presenta en 2007, en su Tesis Doctoral, los resultados de su estudio epidemiológico realizado en la isla de Lanzarote. El estudio se diseña para conocer la incidencia y prevalencia de la enfermedad en la isla, así como sus variaciones a lo largo de los años, basándose en un estudio de 3 años, de corte hospitalario, con revisión posterior de historiales clínicos y tomando, como fecha de prevalencia, el día 31 de diciembre de 2004.

La isla de Lanzarote (29°N) dista 1.000 km de la Península Ibérica y 100 km de las costas africanas. Su población, según el censo del año 2005, es de 127.218 habitantes. La mayor parte de la población (43 %) reside en la capital y, en su conjunto, se trata de una población joven (prácticamente la mitad del total se distribuyen entre los 25 y 39 años) con un muy ligero predominio de los varones (52 %) frente a las mujeres (48 %), debido todo ello a la existencia de una elevada tasa de inmigración de manera que, desde 1996 a 2005 han llegado a la isla 40.000 nuevos residentes llegando a cifras incrementales de hasta un 4.000 % en el caso de extranjeros no comunitarios. La población se ha ido incrementando de manera progresiva a lo largo de los años hasta llegar a duplicar el aumento poblacional de otras provincias españolas que también han experimentado este mismo fenómeno como Baleares o Guadalajara. La economía de subsistencia, basada en la agricultura y la pesca, ha sido sustituida fundamentalmente por la relacionada con los servicios y actividades turísticas.

La estructura sanitaria de la isla está gestionada por la Gerencia de Servicios Sanitarios dependiente del Servicio Canario de Salud. La Atención Primaria se organiza en torno a siete zonas básicas de salud y la Asistencia Especializada se lleva a cabo en el Hospital General de Lanzarote; además existe un Hospital Insular, dependiente del Cabildo de Lanzarote, destinado fundamentalmente a pacientes de más de 65 años de edad y atendido por geriatras. Los turistas extranjeros son atendidos, en su mayoría, en un centro hospitalario del Grupo Hospitalen, aunque existe un pequeño porcentaje que se deriva al Hospital General de Lanzarote. Desde octubre de 2001 existe asistencia neurológica tanto a nivel ambulatorio como de hos-

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

pitalización convencional y en Hospital de Día; se dispone de Electroencefalograma (EEG), Tomografía Axial Computarizada (TAC) y RM, aunque para realizar estudios de Electroneuromiografía (ENMG), potenciales evocados, arteriografías y valoraciones neuroquirúrgicas se deriva a los pacientes al Hospital Universitario Dr. Negrín de Las Palmas de Gran Canaria.

El objetivo primario del estudio es conocer la incidencia y la prevalencia de la EM en la isla de Lanzarote, así como sus variaciones desde el año 1955 hasta la fecha de prevalencia. Para ello se estudia una cohorte hospitalaria de pacientes diagnosticados de Enfermedad Desmielinizante, EM, Síndrome Clínico Aislado (SCA) o Encefalomiелitis Aguda Diseminada (EAD) desde el 1 de enero de 2002 hasta el 31 de diciembre de 2004. Los pacientes con diagnóstico de “enfermedad desmielinizante” tratarán de agruparse en EM o SCA y las EAD, por ser generalmente fenómenos monofásicos, se considerarán como SCA.

Se utilizaron los criterios de McDonald 2005, [75].

Las fuentes de información son los registros del propio Hospital de Lanzarote, la Clínica San Roque (donde se realizan los estudios de RM), médicos de atención primaria, internistas y rehabilitadores, así como las Unidades de EM de los hospitales de Tenerife y Las Palmas donde algunos de los pacientes pueden estar siendo seguidos de manera rutinaria de manera que, para minimizar el riesgo de pérdida de pacientes, así como la duplicación de los mismos, se utiliza el método de “captura-recaptura”.

El número total de pacientes, el día de prevalencia, es de 64, 37 mujeres y 27 varones, lo que supone una relación 1,37/1. De ellos 57 son españoles, 2 británicos, 2 alemanes, 1 suizo y 1 francés; existe otro paciente cuya nacionalidad no se menciona en su historia. La edad media de los pacientes el 31 de diciembre de 2004, es de 40,90 años y la de comienzo de la enfermedad es de 31,25 años (similar entre ambos sexos). El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 9,46 años (ligeraente superior entre las mujeres que entre los hombres). Del total de los pacientes 34 comenzaron con clínica hemisférica cerebral, 15 con afectación

de nervio óptico, 6 troncoencefálica, 3 medular y otros 3 sin topografía definida. La forma RR fue la más frecuente, 42 pacientes, seguida del SCA que tenían 15 pacientes, 5 eran formas SP, 1 paciente con EMPP y 1 con EMPR.

La prevalencia cruda es de 47,1 casos/100.000 habitantes cuando, en el momento del teórico inicio del estudio, 1955, lo era de 7,7 casos/100.000 habitantes objetivándose un incremento progresivo de esa cifra, cada 5 años, hasta el valor obtenido a 31 de diciembre de 2004.

Sin embargo, en el caso de la incidencia, aunque existe también una tendencia a incrementarse no se demuestra que sea constante si no que oscila entre unos quinquenios y otros, manteniéndose entre 2,2 y 4,6 casos/100.000 habitantes/año.

El autor también estudia diferentes variables y analiza posibles correlaciones entre ellas como la edad de comienzo de la enfermedad y la forma clínica que presentan, forma clínica de comienzo y puntuación en la EDSS, clínica de comienzo y sexo, edad de comienzo y forma clínica de la enfermedad, etc.

Las conclusiones del autor son que el evidente incremento de la prevalencia de la enfermedad, y posiblemente también de la incidencia, aunque este aspecto no es tan evidente, están probablemente relacionados con un aumento del diagnóstico de la enfermedad relacionado con una mejor asistencia sanitaria sin poder descartar, obviamente, el aumento real del número de casos incidentes, así como por la existencia de una mayor proporción de población de grupos de edad de mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad (20-49 años).

La tabla 5.22 recoge los datos referidos.

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

LOCALIDAD	LANZAROTE
AÑO	2007
HABITANTES	127.218
Nº TOTAL DE CASOS	64
HOMBRES	27
MUJERES	37
INCIDENCIA	2,2-4,6 casos/100.000 habitantes/año
PREVALENCIA	47,1 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.22.: Lanzarote

5.2.21. Málaga

En el año 2012, Fernández y colaboradores, [220], publican los resultados de un estudio de prevalencia de EM en Málaga utilizando el método “captura-recaptura” mediante el cual, utilizando fuentes de información independientes, se puede hacer una estimación del número de casos no identificados de una determinada enfermedad y así obviar ciertos sesgos inherentes a los estudios epidemiológicos convencionales. Este método también se ha utilizado para realizar estudios en EM en el Reino Unido, Colombia, Argentina, EEUU y Francia.

La provincia de Málaga (36°N) tiene una población, según los datos del censo del INE del año 2008, de 1.528.851 habitantes. Para este estudio se escogió como día de prevalencia el 31 de julio de 2008. Para consideraciones epidemiológicas la provincia se considera como “área cerrada” y toda la población está registrada en un programa común denominado DIRAYA en el que se incluyen todas las personas residentes en el área a las que se les presta cobertura sanitaria universal gratuita.

Los pacientes incluidos en el estudio tenían que cumplir necesariamente 2 condiciones:

- tener una EM clínicamente definida según criterios de Poser, [28]; se decidió utilizar estos criterios por haber sido los más ampliamente usados en estudios previos reali-

zados en España lo que permitiría una extrapolación y comparación de los resultados obtenidos.

- haber vivido, como mínimo, los 5 años previos en el área geográfica del estudio.

Se utilizaron, como fuentes de información y obtención de datos, los registros de la Unidad de Neuroinmunología del Hospital Universitario Carlos Haya de Málaga, del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga, los del Hospital Serranía de Ronda y los del Hospital Vélez-Málaga.

Se obtuvieron datos de 1186 pacientes (una vez eliminados del total de los registros aquellos que aparecían repetidos en dos o más bases de datos diferentes), con una proporción mujeres/hombres de 1,97/1.

De esta manera se estimó, tras los oportunos cálculos matemáticos, una tasa de prevalencia de 125 casos/100.000 habitantes lo que pone de manifiesto, según los autores, un evidente incremento de las cifras cuando se comparan con las que ellos mismos publicaron, en 1994, en el estudio realizado en Vélez-Málaga, con 53 casos/100.000 habitantes, [223]. Estos resultados parecen corroborar las tendencias en el incremento de las cifras de incidencia y prevalencia observadas no solamente en España, tanto a nivel peninsular como en los archipiélagos balear y canario, si no, también en otros países europeos, zonas de Australia, países de América del Sur y en las islas caribeñas o incluso en zonas tradicionalmente de muy baja frecuencia de la enfermedad como Japón. Asimismo, las cifras son similares a las obtenidas en un estudio realizado en el sur de Francia utilizando el mismo método epidemiológico de “captura-recaptura”, [221].

Los autores concluyen que, a pesar del elevado porcentaje de casos previamente no identificados que llega a alcanzar hasta el 38 %, ciertamente superior a los notificados en otros estudios que también han utilizado este método epidemiológico, los resultados obtenidos probablemente reflejen la situación epidemiológica de la manera más próxima a la auténtica realidad, demostrándose un incremento relevante de la prevalencia de la EM en España muy similar a los notificados en otros países del sur de Europa y de otras zonas del mundo en los recientes años.

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

El estudio queda reflejado en la tabla 5.23.

LOCALIDAD	MÁLAGA
AÑO	2012
HABITANTES	1.528.851
PREVALENCIA	125 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.23.: Málaga

5.2.22. Osona

Otero-Romero y colaboradores, [245], realizaron un estudio con el objetivo de valorar si se habían producido modificaciones en las cifras de prevalencia de la enfermedad respecto al publicado, en esta misma área geográfica, en 1995, [224], y que hemos comentado en páginas previas, (5.2.2). Para ello diseñan un estudio metodológicamente similar a otros anteriores y establecen, como fecha de prevalencia, el día 31 de diciembre de 2008. La población total de este distrito sanitario era de 150.139 habitantes, según los datos del censo de 2008, y se encontraba distribuida entre los 51 municipios que lo forman en un área de 1.261 km². Del total de esta población aproximadamente un 12% son inmigrantes (nacidos fuera de España, pero residiendo en la zona al menos 1 año) procedentes, fundamentalmente, de América Latina y África.

Se consideraron casos prevalentes aquellos pacientes que tenían una EM confirmada según los criterios de McDonald y que residían en el distrito de Osona (41°N) el día escogido como fecha de prevalencia. Los datos clínicos se obtuvieron de los registros del Hospital General de Vic, Hospital de la Santa Creu de Vic y del Hospital Sant Jaume de Manlleu, así como de los centros de atención primaria dependientes del área sanitaria y de dos neurólogos que ejercían actividad exclusivamente privada y, para asegurar una más precisa detección de casos, también se contactó con 5 hospitales del sistema público de Barcelona, 2 hospitales de Gerona así como con las unidades de neurorehabilitación de ambas provincias.

Para minimizar posibles sesgos en las cifras de prevalencia debidas a la existencia de inmigrantes procedentes de zonas de bajo riesgo de la enfermedad se decidió excluir a estos individuos del registro de casos de manera que, el 31 de diciembre de 2008 había un total de 120 pacientes que cumplían la totalidad de los criterios del estudio, 71 mujeres y 49 hombres. La edad media de comienzo de la enfermedad era de 32,3 años; el tiempo medio de evolución de la enfermedad, el día de prevalencia, era de 14,7 años (15,7 años en el caso de las mujeres y 13,4 años entre los hombres); la mediana en el tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta el momento del diagnóstico fue de 1,5 años observándose una correlación negativa entre el año del inicio de la enfermedad y el tiempo transcurrido hasta el momento del diagnóstico.

La tasa cruda de prevalencia es de 79,9 casos/100.000 habitantes (95,1 casos/100.000 habitantes para el sexo femenino y 64,9 casos/100.000 habitantes entre los varones). Cuando se consideraba exclusivamente la población nacida en España la prevalencia se incrementaba hasta 91,2 casos/100.000 habitantes.

Al comparar los datos obtenidos con los del estudio de Bufill, de 1995, en el que se notificaron tasas de prevalencia de 58 casos/100.000 habitantes, se pone de manifiesto un incremento muy significativo de la frecuencia de la enfermedad de manera que el número de pacientes que cabría esperar en 2008, aplicando las tasas de prevalencia por grupos de edad del año 1991, sería de 75,7 frente a los 119 que fueron identificados en este estudio.

El equipo investigador concluye que el incremento de la prevalencia de la enfermedad es evidente y significativo en el distrito de Osona tal como se notifica en otros estudios similares realizados en fechas próximas en España, así como en otras zonas de Europa y nuevamente se hipotetiza si este incremento está directamente relacionado con un aumento real en la propia incidencia de la enfermedad o es debido, más bien, a una mayor supervivencia de los pacientes ya que no se objetivan cambios significativos en las edades de inicio de la enfermedad pero sí en las tasas de prevalencia, que se incrementan, entre los grupos de edades más avanzadas.

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

Además, el que en el estudio de Bufill se utilizaran los criterios diagnósticos de Poser, [28], y en el actual los de McDonald también puede influir en una mejor y más precoz identificación de los casos de la enfermedad, lo que podrían dar lugar a sensibles variaciones en las cifras obtenidas.

En la tabla 5.24 mostramos de manera resumida los datos del estudio.

LOCALIDAD	OSONA
AÑO	2013
HABITANTES	150.139
Nº TOTAL DE CASOS	120
HOMBRES	49
MUJERES	71
PREVALENCIA	79,9 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.24.: Osona

5.2.23. La Rioja

Uno de los últimos estudios epidemiológicos de EM realizados en España es el publicado, por Bártulos y colaboradores, [246], realizado en La Rioja siendo el único, hasta el momento, realizado en dicha comunidad autónoma.

Se diseña un estudio retrospectivo de 10 años de duración, desde el 1 de octubre de 2001 hasta el 31 de septiembre de 2011, en el que el objetivo principal es establecer la prevalencia de la EM en La Rioja, utilizando los criterios de McDonald 2005, [75], o, en su defecto, los de Poser, [28], cuando no podía realizarse la RM de manera convencional, a fecha 30 de septiembre de 2011, día de prevalencia. Asimismo, se busca determinar la incidencia y la mortalidad de los pacientes con EM en La Rioja, durante el referido periodo comprendido desde el 1 de octubre del 2001 hasta el 30 de septiembre del 2011.

La Rioja (41°-42°N) tiene una extensión de 5.045 km² y abarca parte del valle del Ebro en su zona septentrional y del Sistema Ibérico en la zona sur lo que condiciona un clima mediterráneo con tendencia continental. La población de la comunidad, según datos del INE del año 2011, era de 322.955 habitantes.

Se consideraron pacientes a incluir en el estudio aquellos que cumplieran, el día de prevalencia, criterios de diagnóstico de EM según las indicaciones de McDonald 2005 o de Poser 1983 que residieran en la comunidad autónoma el día de prevalencia y se excluyeron aquellos que fueron diagnosticados después del 30 de septiembre de 2011 o fallecidos antes del 1 de octubre de 2001 así como aquellos pacientes que cumpliendo criterios diagnósticos de McDonald 2010, [73], no lo hicieran de McDonald 2005. La obtención de datos se ha llevado a cabo a partir de registros del Archivo del Hospital de San Pedro de Logroño (los pacientes del Hospital Fundación de Calahorra que precisan tratamiento se derivan a Logroño), del Servicio de Farmacia del propio hospital, de la base de datos de la Asociación de Esclerosis Múltiple de La Rioja y de los propios registros individuales de los neurólogos de la comunidad autónoma.

Así, el día de prevalencia, hay 210 pacientes que cumplen los criterios del estudio. Los casos se reparten entre 141 mujeres (67 %) y 69 hombres (33 %) lo que genera una ratio aproximada de 2/1 entre ambos sexos. La mayor parte de los pacientes, 40,5 %, (85 casos) debutan clínicamente entre los 20 y 29 años de edad y atendiendo a las formas evolutivas, en el caso de las EMRR el comienzo suele producirse en el rango de 20 a 29 años mientras que, en las EMPP y en las EMPR, la edad de inicio es más tardía, hacia los 40-49 años. El diagnóstico no suele realizarse con el primer síntoma de la enfermedad y en muchos casos transcurren varios años hasta la primera consulta al neurólogo, sobre todo si los síntomas son leves. En los pacientes con formas RR y SP los síntomas de inicio son variables así se identifica afectación de la vía óptica en 35 pacientes (19,2 %), supratentorial en 39 (21,4 %), troncoencéfalo en 51 (28 %), médula espinal en 53 (29,1 %) y desconocido en 4 (2,2 %).

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

Los datos referidos previamente condicionan una tasa cruda prevalencia de 65 casos/100.000 habitantes.

La incidencia media anual en la comunidad es de 3.5 casos/100.000 habitantes/año correspondiente al total de 107 pacientes diagnosticados en los 10 últimos años, a fecha 30 de septiembre de 2011 existiendo una considerable variación entre unos años y otros.

La tasa de mortalidad durante el periodo analizado fue de 0,26/100.000 habitantes correspondiente a un total de 8 pacientes, aunque realmente la cifra fue de 11 pero en uno de los casos el fallecimiento no puede atribuirse a la propia EM si no a un mieloma que afectó a una paciente con una puntuación baja en la EDSS y de los otros 2 casos se desconoce el motivo del exitus.

Los autores concluyen que sus datos de prevalencia son similares a los notificados en estudios similares realizados en otros lugares de España a pesar de no haber contactado, para la recogida de datos, con médicos de atención primaria ni centros sociosanitarios o trabajadores sociales lo que podría hacer disminuir ligeramente estas cifras de prevalencia obtenidas. También se hace referencia a que se han encontrado sensibles diferencias en cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad de los pacientes según la fuente de datos de la que se recogieran los mismos de manera que, la mayoría de pacientes de larga evolución se obtuvieron a través de los registros de la Asociación Riojana de Esclerosis Múltiple mientras que los pacientes recién diagnosticados y con escasa afectación clínica lo fueron a través del registro hospitalario (la ausencia de pacientes con enfermedad avanzada en el registro hospitalario puede deberse a la falta de seguimiento de los mismos, a largo plazo). Las cifras de incidencia y mortalidad también son concordantes con las de otros estudios de similares características y diseño.

Como posibles limitaciones del estudio se señalan el que se trata de un estudio retrospectivo, la posibilidad de haber perdido pacientes que se hayan diagnosticado más tarde al periodo determinado aun cuando hubieran presentado síntomas en el periodo analizado, el no emplear

los criterios de McDonald 2010, con el consiguiente retraso diagnóstico en algunos pacientes y que, dada la metodología de recogida de los casos, existe la posibilidad de obviar a pacientes graves que no acuden regularmente a las consultas de Neurología.

La tabla 5.25 recoge los resultados del estudio.

LOCALIDAD	LA RIOJA
AÑO	2014
HABITANTES	322.955
Nº TOTAL DE CASOS	210
HOMBRES	69
MUJERES	141
INCIDENCIA	3,5 casos/100.000 habitantes/año
PREVALENCIA	65 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.25.: La Rioja

5.2.24. Sevilla

Guillermo Izquierdo y colaboradores, [247], publican en 2015 un estudio realizado en el Distrito sanitario norte de Sevilla, (37°N), excluyendo la zona urbana de la ciudad donde la tasa de inmigración es elevada y podría sesgar los resultados obtenidos. El estudio se desarrolló de manera longitudinal desde el 1 de enero de 1991 hasta el 31 de diciembre de 2011. Durante estos 20 años, de manera anual, a los neurólogos de los Hospitales Virgen Macarena, Virgen del Rocío y Virgen de Valme y a otros 6 neurólogos de centros privados de la región se les pidió que reportaran los casos de aquellos pacientes que se sospechaba que pudieran tener una EM.

Los pacientes se clasificaron, según criterios de Poser, [28], siempre que cumplieran requisitos para EM clínicamente definida o definida con apoyo de laboratorio. Los datos se

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

recogieron de manera retrospectiva cuando eran previos al inicio del estudio y de forma prospectiva durante los 20 años de duración del mismo. La totalidad de la información obtenida se organizó en una base de datos centralizada que se iba actualizando de manera periódica y, en el caso de que faltase algún dato concreto, se contactaba con el neurólogo responsable o con el propio paciente.

La incidencia se calculó de manera anual, a fecha 31 de diciembre, en base al número de nuevos casos diagnosticados ese año, desde el día 1 de enero, en relación con la población del censo oficial del año 2001, 163.324 habitantes, que fue utilizada de manera constante cada año ya que esta población no experimentó modificaciones significativas a lo largo de los años del estudio. La prevalencia también se calculó de forma anual el 31 de diciembre de cada año excluyendo, lógicamente, a los pacientes fallecidos durante el periodo del estudio y a los que dejaron de residir en el área sanitaria en cuestión. Ambas cifras, prevalencia e incidencia, se ajustaron posteriormente por sexos. Para realizar estos cálculos se utilizó el software EPIDAT (Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública de la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia). Se compararon las cifras de incidencia, en hombres y mujeres, de los 10 primeros años del estudio con las de la segunda década del mismo, así como los datos de prevalencia también entre hombres y mujeres.

Un total de 156 pacientes tuvieron un diagnóstico confirmado de EM con una relación mujer/hombre de 2,5/1. Los pacientes fueron seguidos durante una media de 7,5 años.

La edad media de los pacientes en el momento de la entrada en el estudio fue de 36,95 años, de 31,97 años en el momento del inicio de los síntomas y de 36,48 años cuando se hizo el diagnóstico; al final del estudio la edad media de los pacientes era de 39,55 años. Del total de los pacientes 115 (73,7%) tenían una forma RR en el momento de su entrada en el estudio, 24 (15,4%) tenían una EMSP y los restantes, 17 (10,9%) una forma progresiva desde el inicio.

La prevalencia, a 31 de diciembre de 2011, fue de 90,2 casos/100.000 habitantes (127,6 casos/100.000 habitantes entre las mujeres y 54,2 casos/100.000 habitantes para los hom-

bres).

La incidencia media anual, durante los 20 años del estudio, fue de 4,6 casos/100.000 habitantes/año. En el caso de las mujeres se constató un significativo incremento de esta incidencia entre la primera y la segunda década del estudio pasando de 4,3 a 8,8 casos/100.000 habitantes/año mientras que entre los hombres las cifras permanecieron en valores similares (2,5 casos/100.000 habitantes/año frente a 2,8 casos/100.000 habitantes/año).

La conclusión de los autores es similar a la de otros estudios publicados en fechas próximas de manera que se evidencia un incremento de la prevalencia, al igual que ocurre en otras zonas de España y de los países de la Europa mediterránea y que es esperable que, en estudios posteriores, siga incrementándose esta cifra, no solamente por el hecho demostrado del incremento del número de casos incidentes entre las mujeres si no, también, por las bajas tasas de mortalidad atribuibles a la propia enfermedad. También se demuestra que la incidencia y la prevalencia, en consonancia con otros estudios, es mayor entre el sexo femenino y que también el incremento progresivo de la incidencia se observa entre las mujeres, pero no así en los hombres, estando aún pendiente el dilucidar cuál es la causa que podría justificar este fenómeno. Con respecto a las formas clínicas en el estudio se observa que existe una proporción de formas secundarias progresivas más elevada que en otros estudios realizados en España y esto parece relacionarse con el prolongado periodo de seguimiento de los pacientes durante el desarrollo del estudio (20 años). Como limitación del estudio se hace referencia a que el haber sido realizado en un área geográfica relativamente pequeña dificulta la extrapolación de los datos a poblaciones más amplias y que por tanto será necesario repetir un análisis, de características similares, en áreas poblacionales más numerosas.

En la tabla 5.26 aparecen representados estos resultados.

LOCALIDAD	SEVILLA
AÑO	2015
HABITANTES	163.324
Nº TOTAL DE CASOS	156
HOMBRES	44
MUJERES	112
INCIDENCIA	4,6 casos/100.000/año habitantes
PREVALENCIA	90,2 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.26.: Sevilla

5.2.25. Gerona

Otero-Romero y colaboradores [248] desarrollan un estudio prospectivo de incidencia en la provincia de Girona, desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación diagnóstica, para así estimar la tasa de incidencia ajustada al inicio de la enfermedad. La provincia de Girona, en el noreste de España, tiene una extensión de 5.754 km² y una población de 747.782 habitantes según el censo de 2009, lo que representa un 10% del total de la población de Cataluña. Su estructura sanitaria pública se organiza en 48 centros de salud, 8 hospitales locales y 1 de tercer nivel asistencial.

El periodo de seguimiento prospectivo de la población para la identificación de casos incidentes se llevó a cabo desde el 1 de enero de 2009 hasta el 31 de diciembre de 2013. Los pacientes que hubieran tenido una sintomatología sugestiva de *Clinical Isolated Syndrome* (CIS), de comienzo durante ese periodo, fueron seguidos durante esos 5 años para confirmar un diagnóstico de EM en base a los criterios de McDonald 2005, [75]. Las fuentes de información utilizados fueron, principalmente, el Registro de EM de Cataluña (www.epidemcat.cat) diseñado para agrupar el mayor número posible de casos diagnosticados de EM en la comunidad autónoma, así como la mayor homogeneidad diagnóstica entre todos ellos. En este registro incorporan sus datos 21 hospitales de Cataluña, entre ellos los 3 principales localizados en la

provincia de Girona dedicados a la atención a pacientes con EM, como son el Hospital Doctor Josep Trueta, el Hospital Santa Caterina de Salt y el Hospital de Figueres.

Durante los 5 años de duración del periodo de búsqueda prospectiva de pacientes fueron identificados 189 casos de CIS, siendo 2 meses el tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta que los datos fueron remitidos al registro; dado que 3 de los pacientes estaban duplicados en el registro, por haber sido referidos sus datos desde dos hospitales diferentes, la cohorte quedo en 183 pacientes aunque, posteriormente, se excluyó uno más por confirmarse un diagnóstico diferente, de manera que la cifra definitiva fueron 182 casos.

Del total de los casos un 51,53 % fueron mujeres, con una edad media de comienzo, de 36,1 años, aunque no se identificó ninguna diferencia significativa entre ambos sexos respecto a la edad de comienzo ni tampoco en el sistema funcional o la localización topográfica inicialmente afectados. La ratio mujer/hombre se estableció en 1,5/1 y el tiempo medio transcurrido entre el inicio de los síntomas y la confirmación diagnóstica fue de 49 meses.

Las tasas de incidencia anual, ajustadas al inicio de los síntomas, oscilaron entre los 4,3 casos/100.000 habitantes/año entre las mujeres y los 2,9 casos/100.000 habitantes/año para los hombres siendo el valor medio 3,6 casos/100.000 habitantes/año. La tasa global de incidencia alcanzó el valor máximo en el grupo de edad de 21 a 30 años, aunque lo hizo, específicamente para las mujeres, entre los 41 y 50 años edad. Estas cifras de incidencia son similares a las notificadas en otros estudios llevados a cabo en regiones del sur de Europa con una similar localización latitudinal y comparable *background* genético tal como ocurre en Ferrara, [55], Monreale, [249] o en el norte de Lisboa, [250], con 3,8, 4 y 3,2 casos/100.000 habitantes/año, respectivamente, aunque en otras zonas del sur de Europa se encuentran cifras mucho menores como en Rumanía, Malta o Croacia con 0,32, 0,7 y 0,8 casos/100.000 habitantes/año y también mucho más elevadas como en el caso de la zona central de Sicilia o la occidental de Grecia con 9,2 y 10,73 casos/100.000 habitantes/año, respectivamente, [251].

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

La conclusión del equipo investigador con respecto a estas variaciones tan llamativas en las cifras de incidencia en diferentes zonas del sur de Europa es que podrían estar justificadas, al menos en parte, por las diferencias metodológicas de los estudios, la utilización de distintos criterios diagnósticos, o el tiempo de seguimiento de los pacientes pues es bien sabido como un más prolongado periodo de seguimiento poblacional suele ir parejo a un franco incremento en la incidencia de la enfermedad. De esta manera, dadas las características del diseño de este estudio podría afirmarse que las cifras obtenidas son reales o, en su defecto, muy próximas a la realidad y en consonancia con las notificadas y con las tendencias observadas en otros países localizados en el sur de Europa y más concretamente en el área mediterránea.

Los autores defienden que el tamaño poblacional de la provincia de Girona favorece una exhaustiva identificación de casos de la enfermedad que, en este caso, fueron confirmados mediante un sistema de “captura-recaptura” como el utilizado en otros estudios de diseño similar. Los resultados obtenidos en el estudio, tanto clínicos como epidemiológicos, son similares a los obtenidos en otras series y se puede inferir, asumiendo una supervivencia media de los pacientes de 30-40 años de edad, que las cifras de prevalencia estimadas oscilarían entre los 108-144 casos/100.000 habitantes lo que excedería, de forma significativa, la cifra de 92 casos/100.000 habitantes reportada por el mismo grupo de investigadores en la localidad de Osona, muy próxima geográficamente, en el año 2008, pero se encontraría en consonancia con las tendencias esperadas en un futuro próximo en otros países europeos.

El estudio se resume en la tabla 5.27.

LOCALIDAD	GERONA
AÑO	2015
HABITANTES	747.782
Nº TOTAL DE CASOS	182
HOMBRES	73
MUJERES	109
INCIDENCIA	3,6 casos/100.000 habitantes/año
PREVALENCIA	108-144 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.27.: Gerona

5.2.26. Murcia

El último estudio epidemiológico de EM publicado en España, mayo de 2016, se ha desarrollado en la región de Murcia, [252] siendo el primer estudio de este tipo que se lleva a cabo en esta provincia. El objetivo principal del estudio es establecer la prevalencia de EM en la región de Murcia y los objetivos secundarios son describir las características demográficas y clínicas de los pacientes, así como el sistema funcional afectado en el momento del diagnóstico y el estado serológico del VEB en la práctica clínica habitual con estos enfermos. La comunidad autónoma murciana, monoprovincial, está situada en el sudeste de España (38°N) y tiene una extensión de 11.313 km² con una población de 1.466.818 habitantes según datos del INE del año 2014. La región está dividida en nueve áreas sanitarias. Para realizar este estudio epidemiológico de prevalencia se ha tomado como muestra el área sanitaria I, localizada en la zona centro-oeste de la provincia, que cuenta con una población de 257.865 habitantes. La población es estable y con pocos flujos migratorios lo que supone una fortaleza para el estudio. Esta área se divide en 14 zonas básicas de salud, con un centro de especialidades médicas, 14 centros de salud y 32 consultorios siendo el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca su centro hospitalario de referencia; en este hospital se encuentra la unidad de referencia de EM de la región. Se trata de un estudio retrospectivo en el que se incluyen todos los pacientes vivos diagnosticados de EM en la referida área sanitaria hasta el 31 de diciembre de 2014.

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

Las fuentes de información consultadas para la identificación de los casos han sido el archivo hospitalario de la Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia (UEMA), el de la Dirección Provincial de Murcia del Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS), el del Instituto Murciano de Acción Social (IMAS) y el archivo de la Asociación Murciana de Esclerosis Múltiple (AMDEM).

Para la inclusión de los casos se han tenido en cuenta, únicamente, aquellos que hubieran sido diagnosticados de EM por un neurólogo y que se ajustaran a los criterios de Poser, [28], o de McDonald, [74], [75], [73], dependiendo del año del diagnóstico, y también los que estuvieran diagnosticados de Síndrome Desmielinizante Aislado (SDA).

El día de prevalencia, 31 de diciembre de 2014, se identificaron 227 pacientes, de los cuales 154 eran mujeres (67,8%) y 73, hombres (32,2%). La práctica totalidad de los pacientes, 95,6%, eran de nacionalidad española. La edad media de los pacientes cuando tuvieron los primeros síntomas de la enfermedad era de 31,4 años. La edad media, en el momento del diagnóstico definitivo, fue de 33,6 años. El tiempo medio desde que se iniciaron los síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad fue de 33,6 meses. En el momento del diagnóstico el 81,9% de los pacientes (186) tenían una forma RR, el 9,7% (22) presentaba un curso SP y el 8,4% restante (19) eran formas PP. Un 32,6%, 74 pacientes, tuvo un diagnóstico inicial de SDA, y el resto comenzó con EM. Se encontraron 3,1% de formas familiares (7 casos, del total de los cuales 6, tenían como miembro afectado a un hermano). El sistema funcional afectado en el primer brote se identificó en el 85,9% de los pacientes ya que en 32 pacientes no se disponía de dicha información. La clínica inicial más frecuente fue la sensitiva (45,1%), seguida de la piramidal (44,6%). En 108 pacientes (55,4%) el inicio sintomático fue monofocal, y el sistema funcional visual fue el más afectado en estos casos, 29,6%, mientras que un 18,1% comenzó con una mielitis transversa, y el 17,6%, con un síndrome troncoencefálico. El 44,6% de los pacientes comenzó con afectación multifocal siendo, en estos casos, la afectación piramidal la más frecuente (70,1%), seguida por la sensitiva (69%).

Respecto al estado serológico del VEB, en el 83,2% de los 227 pacientes con EM (189 del total) se consiguió realizar una determinación sanguínea de serología para este virus (en el 66,2% de los pacientes en el momento del diagnóstico de SDA o EM, y en el 33,8% restante, durante la evolución). La mayor parte de los pacientes a los que no se les realizó esta determinación serológica correspondían a casos diagnosticados fuera de la provincia o de más de 20 años de evolución. La práctica totalidad de los pacientes, 99,3%, en los que se determinó el VEB mostraron un resultado positivo para alguno de sus marcadores; estos resultados son similares a los del estudio de Santón y colaboradores, [253] que encontraron seropositividad frente al VEB en un 93,3% de los pacientes con EM frente al 66,1% del grupo control.

La tasa cruda de prevalencia estimada fue de 88 casos/100.000 habitantes, aunque esta cifra ascendía hasta 98,4 casos/100.000 habitantes cuando se incluían los pacientes con SDA.

En 2014 se diagnosticaron 16 nuevos casos de EM lo que origina una tasa de incidencia, para ese año y en esa población, de 6,2 casos/100.000 habitantes/año mientras que la tasa media anual de incidencia, teniendo en cuenta los 6 años previos, 2009-2014, fue de 5,8 casos/100.000 habitantes/año.

Los autores concluyen que sus cifras de prevalencia e incidencia son similares a las encontradas en otros estudios españoles contemporáneos como los del distrito norte de Sevilla, Osona (2013), La Rioja o Santiago de Compostela. Al igual que en otros estudios se justifican estos incrementos de las cifras de la enfermedad en un mejor conocimiento de la misma por parte de la población y del colectivo médico, tanto en atención primaria como en los servicios de urgencias y entre otros especialistas lo que facilita y agiliza el acceso de los pacientes a las consultas de neurología, así como a la mayor precocidad en el diagnóstico que posibilita la aplicación de la última revisión de los criterios de McDonald. Así mismo se constata como, debido a la edad de inicio de la enfermedad y a la supervivencia media de los pacientes, que se sitúa, de media, por encima de los 30 años, las cifras de prevalencia se elevan de forma muy significativa en los grupos de edad comprendidos entre los 31 y 50 años de edad, hasta

5.2. Estudios epidemiológicos: 1991–2016

alcanzar cifras de incluso 140 casos/100.000 habitantes, sobre todo entre las mujeres donde la tasa, en estos rangos de edad, llega a duplicar a las cifras generales de prevalencia obtenidas cuando se consideran ambos sexos. También es cierto que sería esperable encontrar, en base a las cifras de incidencia y supervivencia media de los pacientes, cifras superiores de prevalencia, pero posiblemente el hecho de que pacientes con formas muy evolucionadas dejen de acudir a las consultas sesgue, a la baja, estos valores.

Una de las debilidades o sesgos del estudio sería el que se trate de un análisis retrospectivo y no cuente con un diseño específico para el cálculo de la incidencia de la enfermedad, así como el hecho de no haber realizado más que un análisis descriptivo sobre los datos de la prevalencia del VEB en la población sin que se hayan comparado frente a los de un grupo control teniendo en cuenta, sobre todo, la alta prevalencia de la infección por VEB en la población general lo que determina que los resultados obtenidos no pueden estimar, a ciencia cierta, una relación causal o incidental.

Los resultados de este estudio quedan recogidos en la tabla 5.28 que mostramos a continuación.

LOCALIDAD	MURCIA
AÑO	2016
HABITANTES	257.865
Nº TOTAL DE CASOS	227
HOMBRES	73
MUJERES	154
INCIDENCIA	5,8 casos/100.000 habitantes/año
PREVALENCIA	98 casos/100.000 habitantes

Tabla 5.28.: Murcia

5.2.27. Estudios epidemiológicos: resumen global

En la tabla 5.29 podemos contemplar, de manera esquemática, los resultados de los estudios que hemos desglosado, desde el realizado en Vélez-Málaga en 1994 hasta el de Murcia, publicado en 2016.

AÑO	LUGAR	POBLACIÓN	LATITUD	PREV.	INC.	AUTOR
1994	Vélez-Málaga	36.104	36°N	53	–	Fernández-Fernández
1995	Vic-Osona	71.985	41°N	57	–	Bufill
1995	Segovia	53.774	40°N	56	3,2	Sempere
1996	Gijón	33.520	43°N	65	3,7	Uría
1997	Teruel	143.680	40°N	32	2,2	Modrego
1998	Móstoles	195.979	40°N	43	3,8	Benito
1998	Calatayud	58.591	41°N	58	2,6	Pina
1999	Valladolid	92.632	41°N	58	–	Tola
1999	Costa de Ponent (Barcelona)	1.053.715	41°N	48	3,08	Callén
2000	Alcoi	130.786	38°N	41	2,82	Mallada-Frechín
2000	Zamora	207.475	41°–42°N	44	1,8	Ruíz-Ezquerro
2001	Vizcaya	500.668	43°N	48	2,76	Rodríguez-Antigüedad
2001	Menorca	67.009	39°N	69	3,4	Casquero
2002	La Palma	81.507	28°N	42	2,5	Hernández
2002	Marina Alta (Alicante)	129.426	38°N	40	–	García-Gallego
2002	Costa de Ponent (Barcelona)	1.177.940	41°N	54	3,04	Moral
2003	Bajo Aragón	58.666	39°–41°N	75	4,6	Modrego
2005	Las Palmas	82.623	28°N	77	4,1	Aladro
2007	Santiago de Compostela	90.188	42°N	79	5,3	Ares
2007	Lanzarote	127.218	29°N	47	2,2–4,6	Hernández-Ramos
2012	Málaga	1.528.851	36°N	125	–	Fernández-Fernández
2013	Osona	150.139	41°N	80	–	Otero-Romero
2014	La Rioja	322.951	41°–42°N	65	3,5	Bártulos
2015	Sevilla	163.324	37°N	90	4,6	Izquierdo
2015	Gerona	747.782	42°N	108-144	3,6	Otero-Romero
2016	Murcia	257.865	38°N	98	5,8	Carreón

Tabla 5.29.: Resumen estudios epidemiológicos españoles (1991-2016).

5.3. Resumen

En varios de los estudios que hemos analizado se ha hecho referencia a las cifras de incidencia calculadas por los autores, sin embargo, muchos de estos estudios, no fueron diseñados inicialmente para calcular este valor de manera que los datos han de ser analizados con cautela y de forma juiciosa.

A este respecto cabe señalar la existencia de varios estudios que sí se planearon y ejecutaron para estimar las tasas de incidencia. De entre todos ellos podemos destacar, por su prolongado periodo de análisis de la población, los dos realizados en la región sanitaria de la Costa de Ponent, el primero de ellos, [231], se realizó entre 1988 y 1997 y el segundo, que podemos considerar una prolongación del anterior, comprendía un período de 15 años desde el momento inicial en 1988, [240], el de Alcoi, con un periodo de seguimiento de 12 años, [254], el desarrollado, desde 1994 hasta 2002, en la zona de Bajo Aragón, [241], el de Santiago de Compostela, [27], que se llevó a cabo, como ya hemos señalado, durante 7 años consecutivos, el de Sevilla, [247], con una estimación de datos en el seguimiento poblacional de aproximadamente 20 años y finalmente el de Girona, [248], con un periodo de seguimiento prospectivo de 5 años, 2009–2013.

En el primero de estos trabajos, el desarrollado en Costa de Ponent, Barcelona, los autores encontraron una tasa de incidencia anual de 3,04 casos/100.000 habitantes, aunque este estudio tiene las limitaciones de un diseño retrospectivo.

El estudio llevado a cabo en Alcoi fue prospectivo y transcurrió durante un período considerable (1986–1997), obteniendo una tasa de incidencia media anual de 2,82 casos/100.000 habitantes. Por otra parte, los mismos autores evaluaron en este distrito sanitario la prevalencia, comparándola con la obtenida en sendos estudios previos en la misma área sanitaria, demostrando, como ya explicamos anteriormente, que se objetivó un incremento significativo de esta cifra sin que, por el contrario, se evidenciaran modificaciones en la tasa de incidencia, que se mantuvo estable a lo largo del tiempo.

En el trabajo realizado en el Bajo Aragón se obtuvieron tasas medias de incidencia anual de 4,6 casos/100.000 habitantes/año cuando, entre 1984–1993, la tasa media de incidencia anual había sido de 3 casos/100.000 habitantes/año lo que daría lugar a una ratio estandarizada de incidencia (número de casos incidentes observados respecto al número de casos incidentes esperados) de 1,47, no estadísticamente significativa.

En el caso de Santiago de Compostela, Ares y colaboradores, notifican una tasa de incidencia anual durante los casi 7 años del estudio de 5,3 casos/100.000 habitantes y, tras analizar los datos y compararlos con otros similares publicados, tampoco pueden concluir si el incremento de la incidencia de la enfermedad es debido a un aumento auténtico de la misma o a la mejor y más precoz detección de los pacientes en relación a una mejor asistencia sanitaria.

En el estudio de Sevilla de Izquierdo y colaboradores, en un periodo prolongado de análisis poblacional, 20 años, se establecieron las cifras de prevalencia de manera anual y sí se comprobó que, así como en el caso de las mujeres el aumento del número de casos incidentes parecía real pues se duplicaba en la segunda década del estudio con respecto a los 10 años iniciales, no ocurría algo similar en el caso de los varones entre los que las cifras prácticamente se mantenían estables.

Finalmente, en Girona se notifican valores en la incidencia anual de la enfermedad que se muestran en consonancia con los obtenidos en otras zonas del sur de Europa como en Monreale y Ferrara (Italia), o en Lisboa (Portugal), aunque en otras localizaciones italianas o griegas son mucho más elevados los valores encontrados mientras que en Malta, Rumanía o Croacia son significativamente inferiores de manera que las diferencias pueden ser debidas, entre otras razones, a variaciones metodológicas de los estudios. El incremento en las cifras incidentales parece evidente entre los 21 y 30 años de edad, aunque, al menos aparentemente, solamente lo hace entre las mujeres y no así en el caso de los hombres.

5.3. Resumen

A modo de resumen de este capítulo, y a la vista de lo comentado en páginas previas respecto a los resultados de los múltiples estudios epidemiológicos llevados a cabo en nuestro país en los últimos 20–30 años, hemos de hacer hincapié en que, en muchas ocasiones, no es posible extrapolar, ni siquiera comparar de manera fidedigna, los datos obtenidos entre unos y otros debido, fundamentalmente a diferencias metodológicas como el propio diseño del estudio (prospectivo/retrospectivo), al tamaño poblacional elegido así como al periodo de seguimiento de dichas poblaciones. Por este motivo es fundamental, sobre todo para conocer las tendencias evolutivas de la enfermedad y por lo tanto las modificaciones reales en las cifras de incidencia, la puesta en marcha y desarrollo de registros poblacionales, a la manera de lo realizado en otros países como EEUU, Suecia, Dinamarca, Noruega, Canadá o Alemania.

Para ello, en Europa, se ha puesto en funcionamiento en 2010, un Registro Europeo de Esclerosis Múltiple (*European Register for Multiple Sclerosis* (EUREMS)) con el objetivo de realizar una recogida sistemática de todos estos datos epidemiológicos facilitando así a los profesionales una mejor comprensión y análisis de los mismos, [255]. Este EUREMS está fundado conjuntamente por los sistemas sanitarios de los diferentes países que lo forman, la mayor parte de los cuales cuentan con sus propios registros a nivel nacional, e integra organizaciones científicas y asociaciones de pacientes. Las áreas de actuación que se han definido en este registro conjunto europeo son las siguientes:

- vigilancia clínica y epidemiológica de la EM.
- valoración, a largo de plazo, de la eficacia, seguridad y coste-efectividad de las DMT y de los tratamientos sintomáticos.
- conocimiento de la disponibilidad, accesibilidad y calidad de los servicios sanitarios.
- calidad de vida, impacto de los síntomas y aspectos socioeconómicos desde el punto de vista y perspectiva de los pacientes.

Ejemplo de estos registros, a nivel español, es el que se lleva a cabo en Cataluña, [222], que constituye una de las líneas de trabajo de un proyecto más amplio de epidemiología de EM en dicha comunidad autónoma, denominado EPIDEMCAT, que se enmarca dentro de iniciativas recientes para el registro sistemático y unificado de otras enfermedades neurológicas,

como el ictus o la demencia. En el momento actual existen una serie de circunstancias que hacen posible plantear un proyecto de estas características. En primer lugar, se ha alcanzado un consenso en los criterios diagnósticos de la enfermedad según la última revisión de los criterios de McDonald, [73], lo cual permite, en el contexto de centros hospitalarios que disponen de RM, una mayor homogeneidad y rapidez en el diagnóstico. Por otro lado, existe una elevada accesibilidad a la atención sanitaria y una adecuada coordinación y articulación entre los neurólogos y otros profesionales que puedan tener contacto con pacientes con un primer brote de EM (médicos de familia, oftalmólogos, otorrinolaringólogos etc.), lo cual asegura la correcta derivación y diagnóstico de los casos. Asimismo, los avances en la tecnología informática permiten disponer de buenos sistemas de codificación y mecanismos para compartir la información. Por último, la legislación en materia de protección de datos personales en el ámbito sanitario determina las características que deben tener los registros para cumplir con las normativas de seguridad y confidencialidad de la información. La finalidad principal de este tipo de registros es determinar la incidencia anual de EM y su distribución geográfica. Considerando que el principal criterio de inclusión es haber padecido un evento clínico inflamatorio desmielinizante, se registrarán casos con un primer brote sugestivo de EM, que será confirmado o rechazado en el seguimiento posterior. Así, se dispondrá de una cohorte de casos incidentes de inicio reciente de gran utilidad para realizar estudios de carácter etiológico.

Este registro catalán se puso en funcionamiento el 15 de febrero de 2009 y tiene carácter multicéntrico con el fin de lograr un registro poblacional completo con una cobertura territorial exhaustiva. Una posible limitación en el diseño de este registro es el cometer un sesgo diagnóstico, según el cual los casos tendrían distinta probabilidad de ser diagnosticados según el hospital, sin embargo esta situación está aceptablemente controlada ya que, a partir de un primer síntoma sospechoso de EM, el programa informático exige introducir la información necesaria para verificar o descartar el diagnóstico de EM, sobre la base de la aplicación automática de los criterios diagnósticos de McDonald a diferencia de otros registros en los que, para mejorar la validez diagnóstica, los casos declarados se revisan de manera centralizada por el responsable del registro.

5.3. Resumen

De esta manera podemos concluir que para poder valorar si existe un aumento del riesgo frente a la EM en nuestro medio, es necesario implementar nuevas herramientas epidemiológicas que permitan determinar la incidencia, identificando los nuevos diagnósticos, para lo cual se considera oportuna la puesta en marcha de sistemas de registro de base poblacional de funcionamiento a largo plazo que permitan caracterizar la situación actual y la tendencia de esta enfermedad tal y como ya habíamos señalado en apartados previos de este mismo trabajo.

6

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EUROPA

Como ya hemos señalado en consideraciones previas, aunque la EM es una entidad conocida a nivel mundial, las tasas reportadas de incidencia y prevalencia varían considerablemente entre unos estudios y otros dependiendo de las poblaciones y zonas geográficas estudiadas de manera que los patrones observados parecen consistentes con la existencia de diferentes predisposiciones genéticas del individuo sobre las que, posteriormente, actuarán factores ambientales condicionando así, en último término, el riesgo de desarrollo de la enfermedad. Resultados de diferentes metaanálisis demuestran que la prevalencia de la enfermedad está aumentando en todo el mundo y que la incidencia, sobre todo en las mujeres, también parece estar haciéndolo de manera significativa.

Europa ha sido considerada, ya desde los estudios de Kurtzke, como una zona geográfica de elevada prevalencia, es decir, con más de 30 casos/100.000 habitantes, [81], de manera que en el continente se acumularía más de la mitad del total de la población mundial afectada por EM, sin embargo, aún hoy en día, muchos aspectos de como el riesgo de la enfermedad varía entre unos países y otros de la propia Europa permanecen sin respuesta.

6.1. Revisión epidemiológica global (Kingwell, 2013)

En 2013 Kingwell y colaboradores, [251], publicaron los resultados de una extensísima revisión sistemática de los estudios epidemiológicos realizados en países europeos desde 1985 hasta 2011, escritos en inglés o francés (se excluyeron estudios publicados en español, ruso, polaco, serbio, noruego, ucraniano, alemán, danés, checo, eslovaco y serbio), hasta seleccionar un total de 123 que los autores decidieron clasificar en diferentes “regiones” para facilitar el análisis descriptivo de los resultados. De esta manera describen las siguientes localizaciones: Italia y Malta, Islas Británicas, países nórdicos, península ibérica (incluyendo las islas Baleares y las Canarias), Francia y Bélgica, países centroeuropeos, Europa suroriental, países bálticos y Rusia. Otros países como Turquía, Georgia, Kazakhsan y Azerbaijan no fueron incluidos en la revisión porque se agruparon en la que se realizó con respecto a la epidemiología en Asia.

Dada la excelente calidad de este estudio de revisión hemos decidido utilizarlo como “hilo conductor” para comparar los resultados obtenidos por los autores hasta el momento de su publicación, 2013, con otros estudios más recientes llevados a cabo en algunas de estas mismas zonas geográficas y así intentar demostrar si los datos son similares a los comunicados en este largo periodo de observación, 26 años, o por el contrario se evidencian diferencias significativas en un mucho más corto periodo de tiempo como sería el que se extiende desde el momento del cierre de este estudio, enero de 2011, hasta el momento actual.

Los estudios fueron valorados, uno a uno, por dos revisores independientes que utilizaron, para determinar la calidad de los mismos, una herramienta diseñada para dicha evaluación en la que se tenían en cuenta diferentes aspectos como la validez de los criterios diagnósticos elegidos, la representatividad de la población del estudio y la calidad de la definición de las características de la misma, la inclusión de los intervalos de confianza de los resultados, así como la realidad de los datos referenciados o la falta de alguno de ellos. De esta manera la puntuación de la calidad podía oscilar entre un valor mínimo de 1 hasta el máximo de 7 u 8

6.1. Revisión epidemiológica global (Kingwell, 2013)

pudiendo observarse como la puntuación media iba incrementándose con el paso de los años desde 4,31 para los estudios realizados en los años 80 hasta 5,35, en los llevados a cabo después del año 2000, pasando por 4,86 que alcanzaban los desarrollados en la década 1990-2000.

Cuando fue posible, las tasas de relación mujer/hombre, tanto de incidencia como de prevalencia, fueron calculadas a partir de los datos comunicados en los estudios en aquellas ocasiones en que estas ratios no estaban explícitamente referenciadas. En la mayor parte de los estudios la frecuencia de la enfermedad es mayor en mujeres que en hombres oscilando esta relación entre 1,1-3/1 respectivamente, siendo la media, aproximadamente, 2 mujeres por cada varón (1,6 en los países del sureste europeo y 2,7 en Europa central). Excepciones a esta preponderancia de las mujeres respecto a los hombres son las obtenidas en algunos pequeños distritos de la Suecia septentrional, 0,76 mujeres/1 hombre, [256], y entre algunas poblaciones turco-parlantes de la isla de Chipre, 0,5 mujeres/1 hombre, [257]. Sin embargo, cuando están disponibles las cifras, en todos los estudios se evidencia una mayor incidencia entre las mujeres cuando se comparan con los hombres.

Al analizar detalladamente los estudios se observa que la tasa de prevalencia es el dato que más frecuentemente se notifica de manera que aparece referenciado en 113 de ellos mientras que la incidencia únicamente se recoge en 74 del total.

En la mayor parte de los estudios las principales fuentes de obtención de datos son las revisiones de las historias clínicas de los neurólogos o de otros médicos, generales o especialistas, de registros hospitalarios, asociaciones de pacientes de EM, instituciones sociosanitarias o de carácter religioso y, más recientemente, de registros o bases de datos de pacientes con EM tanto nacionales como internacionales.

Con respecto a los criterios diagnósticos utilizados observamos que en la mayoría de los estudios se usan los del año 1983 establecidos por Poser, [28], atendiendo a formas clínicamente definidas o clínicamente probables, aunque en algunos estudios también se incluyen las

formas “posibles” de EM que establecen dichos criterios; los criterios diagnósticos de McDonald, del año 2001, [74], son utilizados, lógicamente, en los estudios llevados a cabo a partir de ese momento.

Los resultados varían de manera muy considerable dependiendo de las localizaciones geográficas, así como a lo largo de los años, de manera que las tasas de prevalencia oscilan entre cifras tan bajas como <20 casos/100.000 habitantes en algunos estudios realizados en los años 80-90, [216], [214], [258], [259], o en otros, cronológicamente más próximos, de Malta, [82], o entre algunas minorías étnicas de Noruega, [130], o Bulgaria, [260], hasta otras tan elevadas como >200 casos/100.000 habitantes en otros más recientes llevados a cabo en Escocia, Irlanda, Escandinavia, [256], [261], o Sicilia, [262].

Algo similar ocurre con las tasas de incidencia anual cuyos valores se encuentran en rangos tan amplios como <1 caso/100.000 habitantes/año, notificados en Rumanía, [258], o Malta, [82], o >10 casos /100.000 habitantes/año, como los hallados en Sicilia, [262], Escocia, [263], o Finlandia, [264].

De forma somera podemos resumir los hallazgos más importantes de esta vasta revisión basada, como hemos dicho, en 123 estudios desarrollados en diferentes países europeos a lo largo de 26 años, en los datos siguientes distribuidos en las 8 áreas geográficas que establecen los autores.

6.1.1. Italia y Malta

- Italia es un país epidemiológicamente bien estudiado; de un total de 28 estudios, 9 se llevan a cabo en Sicilia, 7 en el norte de Italia, 7 en Cerdeña, 2 en la Italia central, 1 en el sur de Italia y 1 en San Marino; sin embargo, hasta el momento de publicarse el estudio, no hay ningún estudio que haya analizado la totalidad de la población del país. En Malta se ha realizado solamente un estudio que aparezca referenciado en este artículo.

6.1. Revisión epidemiológica global (Kingwell, 2013)

- La mayor parte de los estudios (25 del total) utilizan los criterios de Poser, [28], para la identificación de los casos.
- Las tasas de prevalencia oscilan entre 15,8 y 197,8 casos/100.000 habitantes. En la isla de Cerdeña, posiblemente por el acervo genético de sus habitantes, así como por la influencia de ciertos factores ambientales “específicos” de la isla, se encuentran tasas de prevalencia e incidencia claramente superiores a las del resto de Italia. Esta teoría está basada en el hecho de que 6 de los 7 estudios llevados a cabo en la isla arrojan cifras tan elevadas como 100 casos/100.000 habitantes en cuanto a la prevalencia y el único que muestra valores inferiores, 69 casos/100.000 habitantes fue el realizado en 1985 con las lógicas reservas que este resultado puede tener dada la fecha de realización del estudio.
- Las tasas de incidencia anual varían entre 0,7 casos/100.000 habitantes/año de la población de Malta natural de la propia isla y 9,2 casos/100.000 habitantes/año de los habitantes de la parte central de la isla de Sicilia (de hecho, existe una muy elevada tasa de incidencia en la pequeña ciudad siciliana de Linguaglossa, 18,2 casos/100.000 habitantes/año, que se piensa está en relación con un *cluster* de la enfermedad). En el caso específico de Cerdeña, a pesar de las diferencias en la prevalencia a las que hemos hecho mención previamente, las cifras de incidencia oscilan entre 3,4-6,8 casos/100.000 habitantes/año, similares pues a las del resto del país.
- La ratio mujer/hombre tiende a ser menor en Sicilia, 1,19-1,84/1, mientras que alcanza cifras de hasta 3/1 en San Marino y en la parte noroccidental de Cerdeña.
- Las características étnicas o raciales únicamente han sido contempladas en uno de los estudios, el realizado en Malta, observándose claras diferencias en la prevalencia de la enfermedad entre los residentes en la isla originarios de la misma (16,7 casos/100.000 habitantes) frente a los extranjeros que viven en Malta (166 casos/100.00 habitantes).
- La “calidad” de los estudios oscila, en base a la herramienta diseñada por los autores para su valoración, entre 3/7 y 6/7, con un total de 6 estudios alcanzando esta puntuación de 6/7.

6.1.2. Islas Británicas

- Al igual que en el caso de Italia, el territorio británico ha sido bien estudiado desde el punto de vista epidemiológico; se han llevado a cabo 28 estudios, 13 de ellos en Inglaterra, 6 en Escocia, 3 en Gales, 3 en Irlanda del Norte, 1 en la República de Irlanda y 1 en las Islas del Canal de La Mancha; uno de los estudios ha analizado la epidemiología de la enfermedad en todo el territorio del Reino Unido.
- Los criterios diagnósticos de Allison y Millar, [265], fueron utilizados, solos o combinados con los criterios de Poser, [28], en 12 estudios realizados entre 1985 y 1996.
- Las tasas de prevalencia oscilaron entre 96 casos/100.000 habitantes en Guernsey y más de 200 casos/100.000 habitantes en Escocia e Irlanda del Norte.
- Escocia e Irlanda del Norte tuvieron las más elevadas cifras de incidencia con tasas anuales que se encontraban entre 7,2 y 12,2 casos/100.000 habitantes/año.
- Estudios repetidos sobre las mismas poblaciones en años sucesivos demostraron incrementos de prevalencia e incidencia similares a lo ocurrido en otros países cuando se repiten este tipo de estudios, sobre las mismas áreas poblaciones, mediando entre ellos un periodo variable de tiempo; esto se puso de manifiesto, por ejemplo, en el área de South Glamorgan (sur de Gales), en la zona nororiental de Irlanda del Norte (donde la prevalencia se incrementó desde 138 casos/100.000 habitantes a mediados de los años 80 hasta 205 casos/100.000 habitantes en 2004) o en el área sanitaria de Leeds, en Inglaterra.
- La relación mujer/hombre varió entre 1,24/1 en la parte noreste de Irlanda del Norte y 2,82/1 en la parte sureste de Gales.
- Ninguno de los estudios británicos reportó cifras de prevalencia o incidencia diferenciadas por grupos étnicos o raciales.
- La calidad de los estudios se encuentra entre 2/7 y 8/8; del total de estudios, 28, 7 alcanzan una puntuación igual o superior a 6.

6.1.3. Países nórdicos

- Los 9 estudios noruegos, 5 suecos, 4 daneses, 3 finlandeses, 3 islandeses y 1 procedente de las Islas Feroe constituyen el total de los 25 estudios de esta área geográfica que fueron revisados por los autores.
- Los criterios diagnósticos utilizados en 19 de ellos fueron, solos o combinados con otros, los de Poser de 1983, [28]; cuatro estudios utilizaron únicamente los criterios de McAlpine, [266] o Schumacher, [267]; en un estudio danés se utilizaron los códigos administrativos de la *International Classification of Diseases* (ICD) para llevar a cabo la identificación de los pacientes.
- Las prevalencias más elevadas en estas zonas, superiores a 200 casos/100.000 habitantes, fueron encontradas en Seinajoki-South (Finlandia) y en una muy pequeña población rural (4.744 habitantes) del norte de Suecia. Parece que en ambos casos la hipótesis que barajan los autores para justificar estos hallazgos es la influencia de determinados factores familiares. Las tasas más bajas de prevalencia en estos países, 20-30 casos/100.00 habitantes, se documentó entre la población sami, así como en los minoritarios grupos étnicos asiáticos y africanos de Noruega, claramente muy inferior a los noruegos “occidentales” entre cuya población las tasas de prevalencia alcanzaron cifras de 170 casos/100.000 habitantes. Estos estudios noruegos son los únicos que hacen referencia a diferencias en la prevalencia de la enfermedad atendiendo a subgrupos étnicos o raciales. A modo de resumen podemos concluir que, en la mayoría de los estudios más recientes llevados a cabo en Noruega, Dinamarca y Suecia, las prevalencias estimadas son de, al menos, 150 casos/100.00 habitantes.
- Con respecto a las cifras de incidencia, algunas de las más elevadas (9,2-11,6 casos / 100.000 habitantes / año) se han notificado en regiones específicas del centro y oeste de Finlandia; en el polo opuesto, una cifra extremadamente baja, 1,28 casos/100.000 habitantes/año, se identificó en Islandia durante el periodo 1996-2000 y ello podría estar relacionado con que se hubiera utilizado para considerar al paciente en cuestión

como “caso incidente”, el año del diagnóstico, y no la fecha del síntoma inicial de la enfermedad de manera que algunos pacientes que hubieran tenido su primera manifestación clínica en este periodo no fueron incluidos como “incidentes” en ese momento si no, años después, cuando se llevó a cabo el diagnóstico definitivo. De hecho, estudios realizados en la propia Islandia ya en los años 80 mostraron tasas de incidencia anual similares a los de otros países nórdicos, oscilando entre 4,1 y 5,3 casos/100.000 habitantes/año.

- La relación mujer/hombre, notificada únicamente en 11 de los estudios, varía entre 1,2-2,2/1 sin que se hayan evidenciado variaciones significativas témporoespaciales.
- Finalmente, la calidad de los estudios se encuentra entre 4/7 y 8/8; un total de 7 estudios, entre los que se encuentran todos los daneses, tienen una puntuación igual o superior a 6/7.

6.1.4. Península Ibérica

- Únicamente se incluyó en la revisión un estudio llevado a cabo en Portugal, concretamente en la zona de Santarém, próxima a Lisboa, en la parte central del país, y un total de 15 de los desarrollados en España de los cuales 11 corresponden a la España peninsular y 4 a las islas (3 de Canarias y 1 de Baleares, concretamente de Menorca). Ninguno de los estudios hacía referencia a la totalidad de la población correspondiente a ninguno de ambos países.
- Las prevalencias más bajas se obtienen en los primeros estudios realizados en la década de 1980; 15 casos/100.000 habitantes son los notificados en la isla de Lanzarote y 17,7 casos/100.000 habitantes en Alcoi. A partir de estas fechas las tasas de prevalencia se han ido incrementando progresivamente hasta alcanzar cifras de 79 casos/100.000 habitantes, [27].

6.1. Revisión epidemiológica global (Kingwell, 2013)

- Diez de los estudios españoles reportan cifras de incidencia anual cuyos valores se encuentran entre 2,2-5,3 casos/100.000 habitantes/año, correspondiendo las cifras más elevadas a los estudios finalizados después del año 2000.
- Únicamente se hace referencia a la ratio entre sexos en 2 del total de los estudios, el realizado en Menorca en el que se encuentra una relación 1,73 mujeres/1 hombre y en el llevado a cabo en Las Palmas de Gran Canaria donde esta relación es de 3,1 mujeres/1 hombre.
Solamente en uno de los estudios se estima la prevalencia de la enfermedad atendiendo al origen ancestral de la población; este estudio es el llevado a cabo en Málaga, publicado en 2002, donde se notifica una prevalencia de 52,9 casos/100.000 habitantes en la población minoritaria de origen latino del área de estudio sin que se observen diferencias significativas respecto a las cifras de prevalencia, 53 casos/100.000 habitantes, encontradas en esta misma zona, entre la población de origen no latino, en un estudio previo publicado once años antes.
- La calidad del conjunto de los estudios oscila entre 3/7 y 6/7 aunque solamente 3 de estos 15 estudios españoles alcanzan una puntuación de 6/7.

6.1.5. Francia y Bélgica

- El artículo recoge un único estudio de Bélgica, de prevalencia, y 4, de incidencia y/o prevalencia, de Francia.
- Las cifras de prevalencia de la región belga de Flandes son de 80-90 casos/100.000 habitantes, similares a las de la mayor parte de regiones meridionales francesas; sin embargo, en la parte noreste de Francia se obtienen tasas de 120-149 casos/100.000 habitantes al igual que ocurre en la región de Haute-Garonne, localizada en el suroeste francés, aunque en este último caso el método epidemiológico utilizado, “captura-recaptura” difiere al usado en otros estudios epidemiológicos. De manera global, la prevalencia media de la EM en Francia se establece en, aproximadamente, 94,7 casos/100.000 habitantes.

- La tasa de incidencia más baja es la obtenida en la ciudad de Dijon, a mediados de los años 90, con 4,3 casos/100.00 habitantes/año mientras que, una década más tarde, estas cifras se incrementaron, teniendo en cuenta la población de la totalidad del país, hasta 7,5 casos/100.000 habitantes/año (rango entre 6,1 y 10,8 casos/100.000 habitantes/año).
- Ninguno de los estudios franceses, ni tampoco el belga, examinó diferentes subgrupos étnicos.
- La calidad de los estudios varió entre 5/7 y 7/8 siendo esta última puntuación, 7/8, la que alcanzaron únicamente 2 de los 5 estudios, ambos franceses.

6.1.6. Países centroeuropeos

- Del total de estudios de países centroeuropeos solamente 6 cumplían los criterios para ser incluidos en la revisión llevada a cabo por los autores. Así, Suiza y Austria aportaron un estudio cada uno, mientras que Hungría y Alemania contribuyeron, ambos, con 2 estudios más.
- Las tasas crudas de prevalencia de estos países se encontraban entre 62 casos/100.000 habitantes y 128 casos/100.000 habitantes siendo las más bajas las encontradas en Hungría, en la década de 1990, y las del año 1986 en Alemania mientras que las más elevadas se encontraron, en 2006, en este último país, Alemania.
- Las tasas de incidencia oscilaron entre 6 casos/100.000 habitantes/año y 7,7 casos/100.000 habitantes/año, según los estudios húngaros y alemanes, sin que se evidenciarían grandes cambios a lo largo del tiempo.
- Dos estudios alemanes del año 2006 encontraron una relación mujer/hombre de 3/1 mientras que un estudio húngaro, finalizado en 1996, había reportado una cifra de 1,5/1.
- Ninguno de los estudios notificó datos de incidencia o prevalencia en diferentes etnias poblacionales o grupos raciales.

6.1. Revisión epidemiológica global (Kingwell, 2013)

- La calidad de estos estudios varía de forma significativa desde 1/7 hasta 6/7, puntuación, esta última, alcanzada por uno solo de los estudios.

6.1.7. Sureste europeo

- Un total de 14 estudios, procedentes de la antigua Yugoslavia, Croacia, Eslovenia, Bosnia-Herzegovina, Bulgaria, Rumanía, Grecia y de la población griega y turco-parlante de Chipre, fueron revisados por los autores.
- En estos países se encuentran tasas de prevalencia significativamente más bajas que en otras zonas de Europa de manera que varían entre los 20 casos/100.000 habitantes de Rumanía, en 1994, y en 2 poblaciones búlgaras, rural y urbana, ambas de origen latino, y los 50 casos/100.000 habitantes de otras localizaciones como Chipre, Belgrado (Yugoslavia), Varazdin (Croacia), Neretva (Bosnia-Herzegovina) o Evros (Grecia). Sin embargo, también se han encontrado prevalencias mucho más altas, 144-152 casos/100.000 habitantes en localizaciones como la región de Gorski-Kotar (noroeste de Croacia) y en una zona vecina a ésta, del sureste esloveno, que comprende los municipios de Kocevje y Ribnica lo que inmediatamente llevó a sospechar de la existencia, en estas poblaciones ciertamente aisladas, de algún factor familiar responsable de estas cifras tan elevadas de prevalencia de la enfermedad lo cual parecía apoyado, asimismo, por las también relativamente elevadas tasas de incidencia que se notificaron en estas regiones en 1986, con 3,78 casos/100.000 habitantes/año. Otro estudio realizado en el oeste de Grecia también puso de manifiesto cifras muy elevadas de prevalencia, 120 casos/100.000 habitantes, así como de incidencia, 9,5 casos/100.000 habitantes/año, sobre todo cuando se comparaban con las obtenidas, siete años antes, en el estudio llevado a cabo en la región de Evros, localizada en la Grecia nororiental, cuyos valores fueron 38,9 casos/100.000 habitantes y 2,36 casos/100.000 habitantes/año, respectivamente; como posible explicación se esgrime una mayor concienciación de la población sobre la enfermedad así como un mejor conocimiento de la misma por parte de la comunidad científica y una mayor disponibilidad de equipos de RM para realizar el diagnóstico.

- En cuatro de los estudios referidos se hace mención de las cifras de incidencia anual estimadas entre 0,32 casos/100.000 habitantes/año en Rumanía, 0,8 casos/100.000 habitantes/año en Croacia y, en recientes estudios de Bosnia-Herzegovina, 1,1-1,6 casos/100.000 habitantes /año.
- Respecto a la relación mujer/hombre solamente aparece reflejada en uno de los estudios, griego, siendo su valor 1,69/1 respectivamente.
- Las diferencias, o semejanzas, en las cifras de prevalencia en diferentes subgrupos étnicos, solamente fueron recogidas en el estudio búlgaro, al que hemos hecho referencia previamente, que analizó las poblaciones de origen latino y no latino en dos regiones de ese país comprobándose que, en ambas regiones, la prevalencia era claramente inferior, 19 casos/100.000 habitantes, en la población de origen latino frente a la de aquella, 45 casos/100.000 habitantes, que no tenía este origen.
- La calidad de los estudios oscila entre 2/8 y 6/7 siendo únicamente 2 estudios griegos los que alcanzan este último valor.

6.1.8. Países Bálticos

- Un único estudio fue incluido en la revisión. Se llevó a cabo en el sur de Estonia en 1989.
- Los criterios utilizados para la identificación de los casos fueron los de Schumacher.
- La tasa de prevalencia estimada para toda la población fue de 50 casos/100.000 habitantes (55 casos/100.000 para los nacidos en el propio país, con ancestros estonios, frente a los 29 casos/100.000 habitantes para los estonios descendientes de rusos, incluidos aquellos nacidos en la propia Estonia y la primera generación de inmigrantes rusos).
- El estudio alcanza, según las consideraciones de los autores, una puntuación de calidad de 4/7.

6.1.9. Resumen

A modo de resumen del extenso artículo de Kingwell y colaboradores hemos de señalar que las conclusiones de los autores serían, de manera sucinta, que a través del estudio han tratado de identificar diferentes patrones, temporales y/o demográficos, que puedan ayudar a identificar, a nivel continental, posibles errores en la literatura científica como puede ser la inclusión de países o regiones que estén pobremente representados en la misma porque, como ya hemos visto, así como hay zonas geográficas muy bien estudiadas epidemiológicamente como los países nórdicos, las islas británicas, España o Italia, existe una evidente pobreza de estudios en países centroeuropeos y del sureste continental e incluso los estudios llevados a cabo en una zona de un único país, en este caso la isla de Sicilia, suponen en número, once, una cifra similar a la suma de todos los desarrollados en Francia, Suiza, Alemania, Bélgica, Austria y Hungría. También es llamativo, por ejemplo, que, en algunos países con múltiples estudios, como Italia, no haya ninguno que haya considerado a la totalidad del país y que 16, de los 28 totales, se hayan realizado en Cerdeña y Sicilia, mientras que solo 12 se han desarrollado en regiones específicas, o incluso localidades individuales, del territorio continental italiano donde, sin embargo, vive la mayoría de la población del país.

El hecho de que muchos países estén extensamente habitados limita la realización de estudios que permitan abarcar la totalidad de estas poblaciones; por este motivo, las bases de datos poblaciones y los registros de EM nos permiten establecer estimaciones extrapolando los datos obtenidos en estudios llevados a cabo sobre poblaciones más reducidas. Sin embargo, en muchas ocasiones, los resultados no pueden ser comparados entre unos estudios y otros porque la metodología con la que se llevan a cabo no es similar.

Otro aspecto curioso es que pocos de los estudios hacen referencia a diferencias entre grupos étnicos o raciales cuando estos datos pueden proporcionar información de gran valor a la hora de considerar las influencias genéticas y/o ambientales en el desarrollo de la propia enfermedad.

Otra de las conclusiones sería que el análisis conjunto de estos estudios permite asegurar que se evidencia, claramente, un incremento de la prevalencia en las zonas septentrionales del Reino Unido y de los países nórdicos, volviendo a suscitar interés y atención sobre la teoría de la latitud, sin embargo, este patrón o distribución “latitudinal” parece no ser uniforme tal como demuestra el hecho de que ocurran fenómenos similares en lugares tan alejados, hacia el sur, como Grecia, Sicilia o la propia España.

Asimismo, la relación mujer/hombre se mantiene, de manera consistente en todo el continente, a favor del sexo femenino, sin un claro patrón diferencial norte-sur, aun cuando existen algunas notificaciones, ciertamente muy escasas, de zonas geográficas donde se invierte esta relación a favor de los hombres.

Por último, con respecto a la calidad de los estudios, estimada según los parámetros establecidos por los autores, podemos observar como varía tanto geográfica como temporalmente; así, los estudios más recientes, próximos al año 2000, alcanzan puntuaciones medias de 5,35 frente a los 4,31 que obtienen los realizados antes de 1990. Por este motivo, en el momento de comparar los estudios, es muy importante conocer la calidad de los mismos que, como ya hemos explicado previamente, estará determinada por diferentes aspectos como el tamaño y las características de las poblaciones estudiadas, los periodos de seguimiento, los criterios diagnósticos utilizados, el momento de considerar a un paciente como caso “incidente”, etc.

Una vez más, como en otros muchos estudios referenciados en páginas previas de este mismo trabajo, los autores parecen confirmar que, así como el incremento de la prevalencia parece real y puede estar relacionado, entre otros motivos, con el incremento de la esperanza de vida de los pacientes con EM desde la incorporación de los tratamientos inmunomoduladores, no está tan claro si existe un incremento “auténtico” de la incidencia o simplemente asistimos a un más precoz diagnóstico de la enfermedad desde que existe una mayor accesibilidad a los servicios sanitarios y a la inclusión rutinaria de la RM en el proceso diagnóstico.

6.2. Otros estudios epidemiológicos

Finalmente, como debilidades del estudio, se hace referencia al hecho de haber excluido artículos en otros idiomas que no fueran inglés o francés porque, aunque realmente no suponían un número que, a priori, pudieran hacer variar los resultados de manera significativa, tendrían que haber sido considerados en el momento de presentar los resultados globales, pues podrían suponer un sesgo a favor de los países occidentales. Se excluyeron, por este motivo, 33 estudios, 13 de los cuales procedían de países como Rusia, Ucrania, Eslovaquia, Polonia o la República Checa, no mencionados en este estudio. El hecho de haber agrupado, para facilitar la descripción “geográfica” los diferentes estudios en ocho “regiones” también puede constituir una limitación o sesgo en base a algunas de las cuestiones relacionadas con la distribución, en el continente, de la EM. Sin embargo, una fortaleza importante de la revisión, es el hecho de que todos los artículos fueron analizados por 2 revisores independientes y el uso de una herramienta diseñada específicamente para poder puntuar la calidad de cada estudio que podría servir, en un futuro, para el diseño de nuevos estudios epidemiológicos de incidencia y prevalencia de EM que obvian algunos de los errores o sesgos a los que hemos hecho referencia y nos permitan realizar comparaciones más objetivas entre los resultados.

6.2. Otros estudios epidemiológicos

En los últimos años, concretamente a partir de 2005 y 2011 tras la publicación de las sucesivas revisiones de los criterios diagnósticos de McDonald, [75], [73], son múltiples los estudios epidemiológicos de EM que se están realizando en todo el mundo. Dado que es imposible, lógicamente, realizar un abordaje descriptivo de los mismos, dada la gran cantidad de datos comunicados procedentes de todos los continentes, intentaremos hacer, a modo de resumen, el análisis de algunos de los más representativos de los llevados a cabo en Europa tratando de agruparlos, cuando sea posible y al igual que se ha hecho en la descripción del artículo de Kingwell, en varias áreas geográficas para facilitar las comparaciones entre todos ellos y prestando una especial atención, en base a su ubicación geográfica “similar” a la de España, a los que se han desarrollado en países de la cuenca mediterránea, fundamentalmente Italia, así como a los llevados a cabo en los países nórdicos, Irlanda y Gran Bretaña, debido a la tradición existente en estas naciones en cuanto a este tipo de estudios, a la variedad temática

de los mismos (islas, inmigración, agregación familiar) así como a la habitual gran calidad y rigor metodológico de los mismos.

6.2.1. Italia

En Italia sigue existiendo un elevado interés por la epidemiología de la EM tal como prueba el gran número de estudios de este tipo que siguen realizándose de forma periódica. Como ya hemos comentado anteriormente este país se considera una zona de alto riesgo de la enfermedad, con las cifras más elevadas de prevalencia en la isla de Cerdeña, y sin un claro gradiente latitudinal norte-sur. Según datos facilitados por la Sociedad Italiana de Pacientes con EM se calcula que existe una incidencia de 2.000 nuevos casos cada año y un total de 72.000 pacientes afectados en todo el país, [268]. En Italia existen 2 registros regionales de población con EM, uno en Toscana y otro en Liguria, ambos dependientes de la Fundación Italiana de Esclerosis Múltiple.

En 2012 se publicó en *Multiple Sclerosis* un estudio realizado en la región del Veneto, [269], tomando como referencia el realizado en esta misma región, concretamente en la provincia de Padua, durante el periodo 1970-1999. Padua (45°N) se ubica en la parte noreste de Italia, ocupando un área de 2.142 km² y a 10 km de la costa del Adriático. La población local tiene ascendencia mediterránea y celta. En 2009 cuenta con una población de 927.730 habitantes habiéndose incrementado un 9,1 % con respecto al año 2000 que era de 853.357, sobre todo a expensas de inmigrantes de otros países (87,3 % del aumento total) ya que la población local ha permanecido bastante estable (su incremento únicamente supone el 12,7 % del total). Esta consideración es en extremo importante dado que muchos de estos inmigrantes proceden de países donde la frecuencia de la enfermedad es mucho más baja que en la zona estudiada, como es el caso de China, Tailandia o del norte de África, así como por la posible menor asistencia de estos inmigrantes a las instituciones sanitarias, en comparación con la población local, lo que podría condicionar diferencias significativas en las cifras de prevalencia e incidencia de la enfermedad cuando se comparan con las obtenidas en estudios realizados en décadas previas. La relación mujer/hombre, sin embargo, no se ha modificado y continúa siendo 1/1. La recogida

6.2. Otros estudios epidemiológicos

de información se llevó a cabo en diferentes instituciones sociosanitarias y los pacientes se clasificaron en base a los criterios de McDonald 2001, [74]. Se estableció como día de prevalencia el 31 de diciembre de 2009 y se consideró caso incidente a todo aquel paciente cuya primera manifestación clínica de la enfermedad ocurrió entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2009. El día de prevalencia se encontraron 1.173 pacientes, 829 mujeres y 344 hombres (ratio 2,3/1), lo que originó una tasa cruda de prevalencia de 139,5 casos/100.000 habitantes (192 casos/100.000 habitantes considerando únicamente a las mujeres y 83,9 casos/100.000 habitantes entre los hombres). Estas cifras suponen un incremento de la prevalencia, en una década, para la provincia de Padua, de aproximadamente un 73 %. La incidencia media anual durante 2000-2009 originó una tasa de 5,5 casos/100.000 habitantes/año (7,4 casos/100.000 habitantes/año entre las mujeres y 3,5 casos/100.000 habitantes/año entre los hombres) lo que constituye un incremento de un 34 %, estadísticamente significativo ($p < 0,001$) respecto al periodo 1990-1999 en el que la cifra era de 4,1 casos/100.000 habitantes/año; además, considerando en conjunto los 30 años previos, se puede constatar una tendencia de incremento lineal de estas cifras de incidencia. Cuando se revisaron los casos incidentes durante 2000-2009 y se clasificaron en base a los criterios de Poser, [28], se obtuvo un resultado similar, tasa media anual de 5,1 casos/100.000 habitantes/año, de manera que la diferencia entre utilizar estos criterios o los de McDonald 2001 no originaba modificaciones significativas en la incidencia de la enfermedad. Los autores concluyen que este estudio, el 3º que se lleva a cabo en Padua en un periodo de 40 años, muestra un incremento de la incidencia de la EM de hasta 5 veces con respecto a las cifras basales, aunque también señalan que las modificaciones de los criterios y técnicas de diagnóstico, a lo largo de estos años, han sido tan significativas que el riesgo real de desarrollar la enfermedad no está perfectamente aclarado. Sin embargo, el hecho de que las demoras medias del tiempo transcurrido para diagnosticar la enfermedad, la similitud de las edades medias de comienzo de la misma y la posibilidad de equiparar, prácticamente por completo, las cifras de incidencia utilizando los criterios de Poser, [28], o de McDonald, [74], irían en contra de la teoría que basa este incremento de la frecuencia de la EM, exclusivamente, en estas mejoras de los procedimientos en el diagnóstico. Así mismo el hecho de que la incidencia se incremente de manera lineal y de forma prácticamente constante, a lo

largo de estas 3-4 décadas, aun apoyaría de forma más evidente el auténtico aumento de la frecuencia de la misma.

Bellantonio y colaboradores, [270], publican en 2013 un estudio de incidencia y prevalencia llevado a cabo en Campobasso, capital de la región italiana de Molise, localizada en la zona sur del país a 184 km al este de Roma y 87 km al norte de Nápoles. La población total estudiada fue de 51.633 personas. Se estableció como día de prevalencia el 30 de septiembre de 2009 y la incidencia fue calculada para los periodos 1996-2000 y 2001-2005. Se utilizaron los criterios de Poser, [28], y, a partir de 2001, los de McDonald, [74]. Los autores identificaron 47 pacientes, 30 mujeres y 17 hombres (ratio 1,76/1) siendo la tasa cruda de prevalencia 91,02 casos/100.000 habitantes (68,62 casos/100.000 habitantes entre los hombres y 111,68 casos/100.000 habitantes para las mujeres). Las cifras de incidencia mostraban diferencias llamativas entre los años 1996-2000, 10,84 casos/100.000 habitantes/año, y el periodo 2001-2005, 4,26 casos/100.000 habitantes/año. Los autores concluyen que las cifras son coherentes con las obtenidas en estudios previos similares desarrollados en áreas geográficas próximas como el llevado a cabo en Salerno (Campania) por Iuliano y colaboradores, [271]; así mismo los datos obtenidos son equiparables a los obtenidos en otras zonas de Italia, desde el norte hasta Sicilia, a excepción de las cifras de Cerdeña. Uno de los motivos que podría explicar la disminución de la incidencia en los últimos años del estudio podría ser la emigración de la población de estas zonas hacia el norte de Italia por lo que son indispensables nuevos estudios al respecto para confirmar estas sospechas, aunque los autores esperan, casi con total seguridad, un incremento de la incidencia en los próximos años.

El propio Iuliano publica en 2014, [272], una actualización de los datos de prevalencia de la enfermedad en la ciudad de Salerno y su provincia, a fecha 2010, comparándolos con los del estudio que hemos mencionado en el párrafo anterior. La población estudiada fue de 366.025 personas y se utilizaron los criterios diagnósticos de McDonald estableciéndose como día de prevalencia el 31 de diciembre de 2010. Se identificaron 312 pacientes (224 mujeres y 88 varones) de manera que la tasa cruda de prevalencia se sitúa en 85-86 casos/100.000 habitantes.

6.2. Otros estudios epidemiológicos

La incidencia media anual entre 2001 y 2005 fue de 5,15 casos/100.000 habitantes/año y de 3,25 casos/100.000 habitantes/año entre 2006 y 2010. De esta manera los autores concluyen que, aunque las cifras de prevalencia son ligeramente inferiores a las notificadas en estudios del norte del país, y por supuesto Cerdeña, son similares a las del conjunto del país y que también se confirma una tendencia significativa al incremento de estas cifras en la propia región estudiada ya que el valor obtenido en el estudio publicado en 2008, por el mismo autor, había sido de 71 casos/100.000 habitantes. Con respecto a las cifras de incidencia las tasas medias anuales notificadas en 2008 oscilaron entre los 2,38 casos/100.000 habitantes/año entre 1991 y 1995 y los 4,31 casos/100.000 habitantes/año entre 2001 y 2005 de manera que, otra vez, no se puede confirmar con total certeza el supuesto incremento en las cifras de incidencia que muchos autores aseguran que están ocurriendo.

Otro estudio italiano, en el que se contemplan aspectos epidemiológicos y genéticos, y cuyos resultados fueron publicados en 2013, es el llevado a cabo en Verona por Gajofatto y colaboradores, [273]. La ciudad de Verona asienta en la parte nororiental de Italia, con una ubicación latitudinal de 45°N, y tiene una población, el día 31 de diciembre de 2001, escogido como día de prevalencia, de 253.208 habitantes. Los pacientes fueron seguidos durante un periodo de 10 años, hasta finales de 2011, para establecer la evolución clínica de los mismos. Los casos fueron seleccionados según los criterios de McDonald del año 2001, [74], así como los de Poser, [28], para formas clínicamente definidas de la enfermedad. Se identificaron un total de 270 pacientes considerados como casos prevalentes lo que se tradujo en una tasa cruda de prevalencia de 97,5 casos/100.000 habitantes con una ratio mujer/hombre de 2,3/1. Los autores concluyen que las elevadas cifras de prevalencia obtenidas en la ciudad de Verona son similares a las notificadas en otros estudios de ciudades italianas como Génova, Ferrara o Padua, en el norte del país, o Frosinone, en el centro, así como en Catania y Caltanissetta, en la isla de Sicilia, lo que, una vez más, parece no apoyar la existencia de un gradiente latitudinal norte-sur en el país transalpino como ya habían apuntado autores de otros estudios. Con respecto al incremento de la prevalencia que se observa, no solamente en este estudio, si no, en otros muchos similares de los países europeos, y especialmente en los

de la cuenca mediterránea, los autores vuelven a tratar de explicar este fenómeno en base a un mejor conocimiento de la enfermedad por parte de la población general lo que facilita una más pronta valoración médica y, por tanto, un más precoz diagnóstico tal como se demuestra al constatar la disminución de los tiempos medios de diagnóstico, desde la aparición de los primeros síntomas, con el paso de los años. De nuevo no se llega a concluir si existe un incremento verdadero de la incidencia de la enfermedad, aunque parece que sí puede ser así, al menos entre las mujeres y, sobre todo, entre las más jóvenes. Como dato complementario del estudio podemos señalar que no se pudo comprobar, al estudiar genéticamente 155 casos prevalentes y 157 controles, el potencial efecto “protector” frente al desarrollo de la enfermedad del polimorfismo Val142Leu de la Glicoproteína Mielínica del Oligodendrocito (*Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein* (MOG)) tal como se había sugerido en un estudio previo, de los propios autores, basado en un pequeño grupo de pacientes con EM si no que, simplemente, se constató una cierta tendencia hacia dicha “protección” en aquellos pacientes que expresaban el HLA-DRB1*15; sin embargo, posteriormente, otros autores sí pudieron demostrar este efecto “protector” en estudios llevados a cabo con gran número de pacientes de EM y controles, independientemente de que expresaran, o no lo hicieran, el HLA-DRB1*15.

Groppo y colaboradores, en 2014, [274], publican un estudio llevado a cabo en la provincia de Ferrara, perteneciente a la región de Emilia Romagna, donde, según estudios previos, se había constatado un incremento de la frecuencia de la enfermedad similar al notificado en otras poblaciones mediterráneas. De este estudio, en *Neuroepidemiology*, desafortunadamente solo hemos podido encontrar el abstract de manera que haremos un resumen muy somero de los principales resultados. El propósito del estudio es analizar la tendencia de la incidencia de la enfermedad en esta área poblacional, ya previamente estudiada y demográficamente estable, así como los tiempos medios de demora en el diagnóstico y los grupos de edad en los que el inicio de la enfermedad es más frecuente. La población de la provincia de Ferrara es de 350.000 habitantes. Se utilizan los criterios de Poser, [28], para la clasificación de los pacientes y se consideran incidentes aquellos cuyos síntomas de inicio de la enfermedad hayan comenzado entre 2004 y 2010. Se encontraron 181 casos incidentes, de los cuales 128 eran mujeres y

6.2. Otros estudios epidemiológicos

53 hombres, lo que supuso una tasa media anual de 7,27 casos/100.000 habitantes/año (9,86 casos/100.000 habitantes/año para las mujeres y 4,44 casos/100.000 habitantes/año para los hombres). Se demuestra un aumento de la incidencia desde 2004 hasta 2010, alcanzándose un pico máximo de 7,33 casos/1000.000 habitantes/año durante 2007-2010. Los autores concluyen que mientras que las tasas de incidencia en la provincia de Ferrara permanecieron estables entre 1965 y 1989 sí se observó una tendencia alcista entre 1990 y 2003 y, sobre todo, en el quinquenio siguiente. También se evidenció una edad media más avanzada del inicio de la enfermedad y las tasas de prevalencia más elevadas, 21,36 casos/100.000 habitantes, se objetivaron en el grupo de edad de 25-29 años.

En uno de los más recientes artículos publicados, diciembre de 2015, se estudia la prevalencia de la enfermedad en la Toscana, en la zona central de la Italia peninsular, [275], sobre una base poblacional total de 3.667.780 habitantes. El día escogido como fecha de prevalencia, 31 de diciembre de 2011, se identificaron 6.890 casos prevalentes (4.738 mujeres y 2.152 hombres), la mayoría de ellos entre los 16 y 64 años de edad, lo que arrojó un resultado, en la tasa cruda de prevalencia, de 187,9 casos/100.000 habitantes (248,3 casos/100.000 considerando únicamente a las mujeres y 122,3 casos/100.000 habitantes entre el sexo masculino). Se evidencia un significativo incremento de las cifras de prevalencia al compararlas con las del último estudio realizado en esta región, 20 años antes, donde el valor obtenido fue de 56 casos/100.000 habitantes, [276], siendo una de las razones que aducen los autores, para justificar estas notables variaciones, las diferencias metodológicas de ambos estudios, sobre todo en la forma de identificación de los pacientes ya que en el estudio de principios de los años 90 los datos se obtuvieron, exclusivamente, a partir de las notificaciones de los médicos y en el estudio de Bezzini y colaboradores se diseñó un algoritmo específico, basado en diferentes fuentes de obtención de información, lo que permite capturar un mayor número de casos prevalentes aunque, lógicamente, la revisión de los criterios diagnósticos utilizados y el uso de la RM serán, ciertamente, responsables de una mejor y más precoz identificación de los enfermos así como el incremento de la esperanza de vida que dará lugar a un aumento de las cifras de prevalencia y de las edades medias de los pacientes afectados. Globalmente las cifras

obtenidas de prevalencia en este estudio, 188 casos/100.000 habitantes, son superiores a las disponibles previamente en Italia, del año 2009, con valores de 144 casos/100.000 habitantes. Una vez más los autores no pueden establecer si la prevalencia ha aumentado debido exclusivamente a los aspectos señalados anteriormente o porque existe un incremento real en las cifras de incidencia, a las que no se hace referencia en el estudio.

En febrero de este mismo año 2016 se ha publicado otro estudio italiano, de Bargagli y colaboradores, [277], llevado a cabo en la región de Lazio, en el centro de Italia y cuya capital, Roma, es la ciudad más poblada del país. El estudio establece como día de prevalencia el 31 de diciembre de 2011 y analiza una población de 5.500.022 habitantes. Los autores desarrollan un algoritmo específico para la recogida de casos. El día establecido como fecha de prevalencia se encontraron 7.377 pacientes con EM (4.950 mujeres y 2.427 hombres) esto es, una ratio mujer/ hombre de 1,9/1. La tasa cruda de prevalencia en la región se estableció en 130,5 casos/100.000 habitantes (167,9 casos/100.000 habitantes, en el caso de las mujeres, y 89,7 casos/100.000 habitantes entre los hombres) existiendo variaciones considerables entre unas poblaciones y otras pertenecientes a la misma región de manera que parece disminuir, significativamente, desde las zonas montañosas de la parte oriental de la provincia hacia las occidentales más próximas a la costa, al igual que ocurre en otros estudios epidemiológicos por lo que los autores piensan en la posible influencia de algunos factores ambientales como la dieta o el hecho de pasar más tiempo al aire libre, lo que podría traducirse en una mayor exposición solar, en las zonas costeras frente a las poblaciones interiores o ubicadas en localizaciones montañosas. Los autores comparan los resultados con los de los escasos estudios realizados en el centro de Italia, por ejemplo, en el distrito de L'Aquila, [278], o en la provincia de Frosinone, [279], donde se notificaron tasas de prevalencia de 95 casos/100.000 habitantes en el año 2010. Así, los resultados son consistentes con los de otros estudios desarrollados en otras ciudades y provincias italianas en las que se constata un incremento progresivo de la prevalencia. Como debilidad del estudio, a pesar de las cifras de prevalencia obtenidas, los autores creen que éstas pueden estar infraestimadas debido a algunas limitaciones metodológicas en el propio algoritmo diseñado para la identificación de los casos prevalentes.

6.2. Otros estudios epidemiológicos

Es de sobra conocido que tanto Sicilia como Cerdeña, las dos mayores islas italianas, tienen las cifras de prevalencia de EM más elevadas de todo el país, equiparables incluso a las de países localizados mucho más al norte en el propio continente.

Extraordinariamente interesante es el análisis llevado a cabo por Eleonora Cocco y colaboradores, [280], autores de uno de los últimos estudios realizados en Cerdeña, concretamente en la zona suroccidental de la isla, latitud 39°N, que fue publicado en 2011. Hasta ese momento la mayor parte de los estudios epidemiológicos sardos hacían referencia a localizaciones septentrionales de la isla, como el publicado en 2000 por Granieri, [281] o en 2005 por Pugliatti, [54], o procedían de la parte central del territorio insular, como los notificados en 2002 por Pugliatti, [9], y Montomoli, [282]. Los autores consideran de gran interés epidemiológico esta zona de la isla por varios motivos como son el haber estado sometida a contaminación ambiental, debida a la industria de explotación mineral que en ella se ha desarrollado durante los últimos siglos y al hecho de ser genéticamente homogénea, a excepción de la Isla de San Pietro que tiene un acervo diferente pues estuvo deshabitada hasta el siglo XVIII en que fue colonizada por tunecinos procedentes de la ciudad de Tabarka. El 31 de diciembre de 2007 fue escogido como día de prevalencia y, en esa fecha, la población del área de estudio era de 138.765 habitantes. Para la selección de los casos se utilizaron los criterios diagnósticos de McDonald 2001, [74], y la revisión de los mismos del año 2005, [75]. La identificación de los casos incidentes se hizo de forma prospectiva desde el 1 de enero de 2003 hasta el mismo día de prevalencia, es decir durante un periodo de 5 años consecutivos. Se encontraron 292 pacientes que cumplían los criterios para ser considerados casos prevalentes lo que da lugar a una tasa cruda de prevalencia de 210,4 casos/100.000 habitantes (280,3 casos/100.000 habitantes en el caso de las mujeres y 138 casos/100.000 habitantes entre los hombres). La distribución de los casos fue homogénea en todo el territorio estudiado con la excepción de 2 localidades, Carloforte, en la Isla de San Pietro, en la que se encontraron únicamente 3 casos frente a los 13 que teóricamente se esperarían, y por ello se teorizó si el diferente ancestro genético de sus habitantes podría conferirles un efecto “protector” frente al desarrollo de la misma, y en Domusnovas donde ocurrió lo contrario apareciendo el doble de los casos es-

perados, 28 frente a 14 respectivamente, por lo que los autores consideran la existencia de un *cluster* que, por cierto, afectó fundamentalmente a los hombres lo que se quiso poner en relación con la exposición de los mismos a diferentes tóxicos ambientales como los derivados de la explotación minera de hierro, zinc o plata. Las tasas anuales de incidencia durante los 5 años de duración del estudio oscilaron entre los 14,6 casos/100.000 habitantes/año en el caso de las mujeres y los 4,7 casos/100.000 habitantes/año entre los hombres, siendo la cifra media de 9,7 casos/100.000 habitantes/año. Parece confirmarse así el incremento progresivo de las cifras de incidencia que habían notificado en 2005 Pugliatti y colaboradores, [54], en la provincia de Sassari, en la parte norte de la isla, y que se reproducía de forma sistemática en los 3 periodos consecutivos de 5 años que los autores analizaron siendo uno de los primeros estudios que afirman, con rotundidad, que el incremento de las cifras de prevalencia sí están justificadas, entre otras razones de sobra conocidas, por el aumento del número de casos incidentes. La conclusión final de los autores es que esta zona de la isla de Cerdeña tiene una de las tasas de prevalencia más elevadas del mundo.

Las cifras de la enfermedad observadas en otras localizaciones mediterráneas, aunque también puedan ser más elevadas de lo esperado en base a su localización geográfica, como en el caso de Sicilia, siempre son inferiores a las de Cerdeña y aún lo son más en poblaciones de Grecia, Malta y Turquía, sin que se haya podido establecer una explicación para este fenómeno excepto la consideración de la dominación normanda que tuvo Sicilia durante muchos años y que no ocurrió en Cerdeña cuya población ha permanecido tradicionalmente más aislada lo que podría justificar una preservación del *background* genético de sus habitantes.

Con respecto a Sicilia también son relativamente abundantes los estudios llevados a cabo en los últimos años destacando, entre todos ellos, los publicados en 2005, 2009 y 2011, por Nicoletti y colaboradores, [283], [284], [285] y en 2007 por el grupo de Grimaldi, [286]. Aunque estos trabajos aparecen referenciados en el artículo de revisión de Kingwell, [251], que hemos mencionado en páginas previas, dado que, desde la publicación del mismo en 2013, hasta el momento actual, no han aparecido otras notificaciones epidemiológicas de EM de esta isla italiana consideramos necesario hacer un sucinto resumen de los mismos.

6.2. Otros estudios epidemiológicos

El primero de estos estudios data de 2005, [283], y se llevó a cabo en Catania (37°N), Sicilia, sobre una población de 313.110 habitantes considerados étnicamente estables dado que la inmigración es inferior al 1 % del total de la población. Los autores utilizaron como punto de partida del estudio aquellos casos de EM clínicamente definida o probable, según criterios de Poser, [28], que ellos mismos habían identificado en un estudio anterior y para el cual habían revisado archivos de historias clínicas desde 1975 hasta 1999 mientras que en el estudio actual la revisión se llevó a cabo hasta 2004 para asegurar que la mayoría de los pacientes que habían debutado clínicamente entre 1995 y 1999 ya tenían un diagnóstico de EM definida o probable. Se estableció como día de prevalencia el 31 de diciembre de 1999. Se encontraron 288 pacientes (169 mujeres y 119 hombres) lo que constituye una tasa cruda de 92 casos/100.000 habitantes (102,4 casos/100.000 habitantes entre las mujeres y 80,4 casos/100.000 habitantes entre los hombres), cifras similares a las publicadas en otros estudios italianos como los de Padua o Ferrara en los que también se confirman incrementos muy llamativos de estas cifras de prevalencia respecto a estudios publicados en la década previa. La incidencia se estudió durante el quinquenio 1995-1999 y se comparó con la calculada durante los 5 años inmediatamente anteriores de manera que la tasa media anual de incidencia durante esos 5 años fue de 4,7 casos/100.000 habitantes/año (5,7 casos/100.000 habitantes/año, para las mujeres y 3,5 casos/100.000 habitantes/año en el caso de los hombres). De esta manera los autores confirman que existe un incremento significativo ($p < 0,03$) del riesgo de incidencia de la enfermedad, para ambos sexos, comparando estas cifras con las obtenidas durante el periodo 1990-1994, similar a lo demostrado en otros estudios como los realizados en Padua o en Cerdeña (Sassari o Nuoro), pero no así en los llevados a cabo en Ferrara, Reggio Emilia o Módena donde estas tasas de incidencia se han mantenido estables en periodos de 20 y casi 30 años de seguimiento poblacional.

En 2007 se publica un estudio desarrollado en la ciudad de Caltanissetta, en el sur de Sicilia, [286], donde ya se había llevado a cabo otro de similares características, 21 años antes, y se había encontrado una tasa de prevalencia bastante superior a la esperada. El tamaño de la población, en la fecha escogida como día de prevalencia, el 31 de diciembre de 2002, era de

60.919 habitantes, prácticamente idéntica a la del 31 de diciembre de 1981 cuando se había establecido el día de prevalencia del estudio previo. Los pacientes se clasificaron en base a los criterios de Poser, [28], y se consideró, como fecha de inicio de la enfermedad, no el momento del diagnóstico si no el de la primera manifestación clínica atribuible a la misma. Se encontraron 101 pacientes (70 mujeres y 31 hombres), de manera que la tasa cruda de prevalencia fue de 165,8 casos/100.000 habitantes (218 casos/100.000 habitantes entre las mujeres y 107,6 casos/100.000 habitantes entre los hombres). La tasa media de incidencia anual se calculó teniendo en cuenta el número de nuevos casos que se identificaron desde el 1 de enero de 1993 hasta el 31 de diciembre de 2002, que fueron un total de 56 (37 mujeres y 19 hombres), lo que arrojó un valor de 9,2/100.000 habitantes/año (11,5 casos/100.000 habitantes/año para las mujeres y 6,6 casos/100.000 habitantes/año entre los hombres). Estas cifras suponen un incremento, en dos décadas, de aproximadamente 2,4 veces la prevalencia y casi 2 veces la incidencia teniendo aún más valor estos hallazgos por el hecho de que, a lo largo de estos 20 años, la población ha permanecido totalmente estable, sin apenas movimientos migratorios, lo que, en muchas ocasiones puede justificar cambios en los resultados obtenidos en una misma área geográfica cuando los estudios se repiten al cabo de los años. Además, el relativo aislamiento geográfico de la zona puede haber contribuido a preservar el acervo genético de la población, a lo largo de los siglos, como ocurre en otras zonas, también con estas características de aislamiento, como en ciertas localizaciones de Cerdeña. Los autores aseguran que este incremento en las cifras de incidencia y prevalencia es similar a las notificadas en Catania, dos años antes, por Nicoletti y colaboradores, estudio del que hemos hablado en líneas previas, aunque también es cierto que esto no parece un fenómeno homogéneo en toda la isla ya que en otros estudios no han podido reproducirse los mismos resultados.

En 2009, de nuevo Nicoletti, [284], realiza un estudio en la ciudad siciliana de Linguaglossa, localizada en la ladera nororiental del volcán Etna y donde ya había identificado, en 2001, un posible *cluster* con tasas de 203 casos/100.000 habitantes y tasas de riesgos ajustados de incidencia anual de 18,2 casos/100.000 habitantes/año durante la década 1991-2000; en base a estos antecedentes los autores deciden repetir el estudio durante el quinquenio 2001-2006.

6.2. Otros estudios epidemiológicos

La población tiene, según el censo de 2001, 5.422 habitantes, habiendo permanecido muy estable en los 20 años previos y pudiendo ser considerada también estable desde el punto de vista étnico. Para realizar una comparación adecuada con el estudio previo los pacientes fueron clasificados según los criterios de Poser, [28]. La incidencia fue calculada desde el 1 de enero de 2001 hasta el 1 de enero de 2006 atendiendo a la fecha de comienzo de los síntomas. En el estudio inicial se habían identificado 11 pacientes (habían comenzado con los síntomas de la enfermedad antes del 1 de enero de 2001) y en el actual se encontraron 6 pacientes más, en los que el debut clínico fue posterior a esa fecha, lo que da lugar a unas cifras de prevalencia de 313,5 casos/100.000 habitantes, aunque desciende a 256,3 casos/100.000 habitantes cuando se hacen los ajustes oportunos, por edad, respecto a la población italiana. Los 6 casos identificados durante el periodo 2001-2006 suponen una tasa media de incidencia anual de 22,1 casos/100.000 habitantes/año, ligeramente superior a la que se había encontrado entre 1991-1995 y 1995-2000 que había sido de 18,2 casos/100.000 habitantes/año. Estas cifras de incidencia son mucho mayores entre las mujeres (35,4 casos/100.000 habitantes/año) que entre los hombres (7,7 casos/100.000 habitantes/año) lo que condiciona una ratio mujer/hombre de 4,6/1 mientras que la ratio de los 2 quinquenios anteriores alcanzaba valores de 1,4 mujeres/1 hombre. Los autores concluyen que estas cifras de incidencia y prevalencia podrían constituir, como ya habían teorizado anteriormente, un *cluster* de la enfermedad en la localidad de Linguaglossa, aunque debido al reducido tamaño de la población estudiada, muy pequeñas variaciones en el número de casos incidentes podrían dar lugar a variaciones muy considerables de estos resultados.

La misma autora, [285], lidera un nuevo estudio epidemiológico en Catania, que se publica en 2011, en el que se estudia la incidencia de la enfermedad desde el 1 de enero de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2004, con la intención de comparar los resultados con los de los análisis que su mismo grupo investigador había realizado en esta localidad desde 1975 hasta 1999, tratando de establecer posibles cambios en los patrones temporales de la enfermedad. El censo poblacional de Catania, 37°N, está constituido por 313.110 habitantes en 2001. Se estableció como día de prevalencia el 31 de diciembre de 2004 y los enfermos se clasificaron

según los criterios de Poser, [28]. De esta manera fueron clasificados, como casos prevalentes, 398 pacientes (243 mujeres y 155 hombres) lo que dio lugar a una tasa cruda de prevalencia de 127,1 casos/100.000 habitantes, similares a las notificadas en Padua, Ferrara y algunas zonas de Cerdeña, aunque esta cifra se incrementaba hasta 136,8 casos/100.000 habitantes cuando se realizaban ajustes en base a la edad de la población italiana. Los valores de prevalencia eran superiores en las mujeres, 147,2 casos/100.000 habitantes, con respecto a los hombres, 104,7 casos/100.000 habitantes. La tasa de incidencia anual fue de 7 casos/100.000 habitantes/año con una relación mujer/hombre de 1,6/1; entre las mujeres las tasas de incidencia llegaron a 8,4 casos/100.000 habitantes/año mientras que el valor de los hombres, nuevamente, fue inferior, 5,3 casos/100.000 habitantes/año. Estas cifras de incidencia demuestran, cuando se comparan con las de los quinquenios previos, un claro y significativo incremento en el riesgo de padecer la enfermedad por parte de la población estudiada, pero únicamente en las formas RR de la EM y no así en las PP. Teniendo en cuenta que la población de Catania, alrededor de 300.000 habitantes, ha permanecido estable a lo largo de los 30 años de seguimiento de la misma, los autores sospechan que el incremento de las cifras incidentes de EM es un hecho real, aunque se ciña como ya hemos dicho y tal como ocurre en estudios de Cerdeña, a las formas de inicio remitente-recurrente y no entre las de comienzo progresivo primario. La conclusión final de los autores es que Sicilia ha de ser considerada, a pesar de su ubicación geográfica, una zona de alto riesgo de la enfermedad sin que esté claro cuál, o cuales, son los auténticos motivos que pueden justificar este hecho de manera que se recurre a las teorías genéticas y ambientales ya tan detalladamente comentadas en apartados anteriores de este mismo trabajo.

6.2.2. Malta

Con respecto a Malta hay que señalar que el número de publicaciones es mucho menor que en el caso de Italia. En 2002, Dean y colaboradores, [82], publican un estudio de la enfermedad en la isla, tomando como referencia otro realizado en dicha isla y en la de Gozo durante los años 1975-1978 en el que únicamente se habían encontrado un total de 14 casos, el día 1 de enero de 1978 (fecha de prevalencia), 11 de ellos residiendo en Malta y 3 en Gozo; además,

6.2. Otros estudios epidemiológicos

uno de estos pacientes, resultó ser una NMO y no una EM. Estos valores tan bajos fueron comparados con los obtenidos en estudios realizados, al mismo tiempo, en ubicaciones geográficamente próximas como la ciudad de Enna (centro de Sicilia), donde la tasa de prevalencia alcanzó valores de 53 casos/100.000 habitantes, [287], así como en otras ciudades sicilianas como Monreale, [288], o Caltanissetta, [288], en las que se evidenciaron cifras similares. Las fuentes de información utilizadas para la identificación de los pacientes fueron el Hospital San Lucas de Malta y el Hospital General de Gozo; asimismo colaboraron en el estudio el Hospital Sir Paul Boffa, de larga estancia, y la Residencia San Vicente de Paul además de 12 centros de enfermería de carácter privado y 20 establecimientos dependientes de la Iglesia. El censo poblacional, el día 1 de enero de 1999 que fue establecido como fecha de prevalencia, era de 378.518 habitantes de los cuales 349.338 habían nacido en Malta y el resto, 29.180, en la isla de Gozo. Del total de la población aproximadamente 7.213 personas habían nacido fuera de estas islas. Se utilizaron los criterios de Poser, [28], para la identificación de los casos y la clasificación de los pacientes. El día de prevalencia se identificaron un total de 50 pacientes (29 mujeres y 21 hombres) con una EM clínicamente definida y 13 más con una forma clínicamente probable. La tasa de prevalencia, entre la población nacida en Malta, para las formas clínicamente definidas fue de 13,2 casos/100.000 habitantes (15,2 casos/100.000 habitantes entre las mujeres y 11,2 casos/100.000 habitantes en el caso de los hombres) y, considerando ambas formas, alcanzaba los 16,7 casos/100.000 habitantes (19,9 casos/100.000 habitantes entre las mujeres y 13,3 casos/100.000 habitantes entre los hombres). Se identificaron 3 casos con otros miembros de la familia afectados y las formas clínicas de la enfermedad no diferían de las objetivadas en otros estudios europeos o norteamericanos. Considerando los pacientes extranjeros, un total de 12 (6 mujeres y 6 hombres), que tenían una forma clínicamente definida de la enfermedad en la fecha de prevalencia, 4 de ellos habían sido diagnosticados de la enfermedad antes de llegar a Malta; estos 12 pacientes representan, respecto al total de la población extranjera residente en las islas (7.213 personas), una tasa de prevalencia de 166 casos/100.000 habitantes, similar a la encontrada en países del norte de Europa. Durante el periodo de veinte años que medió entre 1979 y 1998 se estimó una tasa media de incidencia anual de 0,7 casos/100.000 habitantes/año siendo prácticamente similar en ambas décadas

6. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EUROPA

(0,6 casos/100.000 habitantes/año entre 1979 y 1988 y 0,8 casos/100.000 habitantes/año en el decenio siguiente). No se evidencia ninguna variación significativa en el riesgo de desarrollar la enfermedad, esto es en las cifras incidentales, durante este periodo de 20 años.

Es importante señalar, como hacen los autores, que entre la población maltesa se produjo un considerable cambio en la distribución por grupos de edad debido, fundamentalmente, a la emigración masiva de habitantes de 20-50 años de edad, en los que la enfermedad es más frecuente, sobre todo después de la Segunda Guerra Mundial lo que podría justificar, al menos en parte, algunas variaciones en las cifras de frecuencia de la EM. Así mismo el incremento medio de 6 años en la esperanza de vida de la población general, acontecido entre 1977 y 1998, también puede influir en estos cambios epidemiológicos, así como el aumento de la supervivencia, aproximadamente 6,7 años, específicamente entre los pacientes afectados por EM.

El que la enfermedad es poco frecuente entre la población nacida en estas islas lo demuestra también el escaso número de fallecimientos debidos a EM, entre inmigrantes malteses, que se notifican en los registros de defunción de países como Inglaterra, Gales o Australia.

Los autores concluyen que, posiblemente, el acervo genético de la población maltesa, de origen norteafricano, tras las invasiones de Habasa en los años 869-870, puedan justificar estas cifras bajas de la enfermedad, similares a las que se han notificado desde países como Túnez; por este motivo se han llevado a cabo diferentes estudios comparativos del complejo HLA entre pacientes con EM y controles, en Malta y Sicilia, encontrándose ciertas diferencias entre los haplotipos, sobre todo DR2, de ambas poblaciones lo que podría justificar, al menos en parte, estas diferencias en el riesgo de desarrollo de la enfermedad entre los nativos de ambas islas. También se hipotetiza si las influencias ambientales pueden estar implicadas en estas diferencias y esto podría aceptarse como tal si pudiera demostrarse que los hijos, de inmigrantes malteses, nacidos en Canadá, Inglaterra o Gales, tuvieran tasas muchos más elevadas que las de sus propios padres nacidos en Malta.

6.2. Otros estudios epidemiológicos

El mismo autor, Dean, [289], ahondando en la posible influencia genética que pudiera explicar estas bajas cifras de la enfermedad entre la población de Malta comparadas con las de zonas geográficamente próximas como la isla de Sicilia, desarrolla un estudio, cuyos resultados se presentan en 2008, en el que utiliza, como casos, los 50 identificados el día de prevalencia del estudio previo, 1 de enero de 2009, así como otros 27 más hallados posteriormente, y los compara con una población control en la que se analiza, al igual que en el caso de los pacientes, el HLA-DRB1. Es de sobra conocido que el genotipo HLA-DRB1 tiene influencia en la susceptibilidad de desarrollar la enfermedad de manera que, concretamente, el alelo HLA-DRB1*15 duplica, aproximadamente, este riesgo, mientras que el alelo HLA-DRB1*11 parece ejercer un efecto “protector” en este sentido. Se estudiaron los alelos HLA-DRB1 en 77 casos de enfermos malteses con EM y en 206 controles sanos confirmándose las referidas influencias de los mismos sobre el riesgo de desarrollo de la enfermedad, sin embargo, aunque también se encontraron hiperexpresados los alelos HLA-DRB1*3 y HLA-DRB1*4, que también parecen incrementar el riesgo de la enfermedad entre la población, estos resultados no fueron significativos. Desgraciadamente, dado el escaso número de pacientes estudiados, los datos carecen de poder estadístico suficiente para establecer conclusiones definitivas sobre este efecto protector del HLA-DRB1*11. Al estudiar la población siciliana se observa que los alelos HLA-DRB1*15 y HLA-DRB1*04, predisponentes o favorecedores de la enfermedad, están “sobreexpresados” mientras que el HLA-DRB1*11 está “infrarrepresentado” lo que podría justificar el hecho contrario, es decir, las cifras más elevadas de la enfermedad que se encuentran en Sicilia. Sin embargo, cuando se realiza un estudio comparativo de la frecuencia del alelo HLA-DRB1 entre ambas poblaciones, maltesa y siciliana, no se encuentran diferencias significativas e incluso parece existir una tendencia a que la población maltesa exprese, más que la siciliana, los alelos que parecen incrementar el riesgo de padecer EM. Más aún, la pobre expresión del HLA-DRB1*11 encontrada entre la población maltesa fue inesperada, aunque similar a la encontrada en poblaciones canadienses y sicilianas de manera que se piensa que parte de esta escasa representación es necesariamente secundaria a la excesiva expresión de los alelos “de riesgo” que tienen los sujetos enfermos. Independientemente de todas estas consideraciones hay evidencias de que el alelo HLA-DRB1*11 ejerce un efecto protec-

tor frente al desarrollo de la enfermedad. También se ha demostrado como según un gradiente latitudinal sur-norte se evidencia un incremento de la expresión del HLA-DRB1*15 y una disminución de la del HLA-DRB1*11 y cómo es posible que el origen étnico juegue un papel importante sobre los riesgos en las diferentes poblaciones lo que justificaría que el *background* genético de la población maltesa de lugar a unas cifras de la enfermedad en la isla similar a las de otras localizaciones europeas pero diferentes a las de Sicilia y otros países del sur y sureste de Europa. En contra de esta teoría del *background* genético los autores han demostrado que la frecuencia de los alelos que parecen favorecer el desarrollo de la enfermedad, HLA-DRB1*15, HLA-DRB1*03 y HLA-DRB1*04, es mayor en Malta que en Sicilia mientras que el teórico alelo “protector”, HLA-DRB1*11 tiene una menor frecuencia y sin embargo las cifras de la enfermedad son mucho más elevadas entre la población siciliana. De esta forma si el único locus implicado en el desarrollo de la enfermedad fuera el HLA-DRB1 esperaríamos que en Sicilia la frecuencia de la enfermedad fuera baja cuando, en realidad, ocurre lo contrario por lo tanto ha de existir, necesariamente, algún otro factor determinante en este aspecto y que podrían ser de tipo ambiental o estar en relación con la historia de la isla, conquistada por los normandos, en el siglo XI, que se asentaron en las ciudades montañosas del interior de la misma permaneciendo sus poblaciones, desde entonces, relativamente estables lo que podría justificar la persistencia de un patrón HLA-DRB1 diferente al de las poblaciones costeras.

La conclusión final de los autores es que las variaciones en la expresión de los diferentes alelos del HLA-DRB1 podría explicar, parcialmente, el motivo por el que la EM es infrecuente en Malta respecto a otros países europeos, pero no pueden hacerlo, exclusivamente por sí mismas, en cuanto a las grandes diferencias que existen entre esta isla y Sicilia de manera que el ambiente, la historia genética de esta última isla, o la combinación de ambos factores probablemente justificará estas variaciones.

Ramagopalan y colaboradores, [290], hacen una breve consideración respecto al estudio previo. El autor está en desacuerdo con las afirmaciones de Dean y su equipo cuando aseguran que el efecto protector del HLA-DRB1*11 que Ramagopalan y su grupo encuentran después

6.2. Otros estudios epidemiológicos

de haber estudiado a 4.300 individuos canadienses es debido únicamente, al igual que en sus hallazgos entre la población de Malta, a la excesiva expresión del alelo HLA-DRB1*15, y que esto ha sido demostrado en un nuevo y reciente estudio, conducido por ellos mismos, tras examinar a más de 7.000 individuos, cerca de 2.500 de ellos afectados por EM, en los que el HLA-DRB1*11 fue nuevamente encontrado como infratrasmitido, de forma significativa, por los padres “negativos” para el alelo HLA-DRB*15. Por lo tanto, sustentando este desacuerdo en que la probabilidad de transmisión de un determinado alelo a un paciente con EM también depende del otro alelo parental, no les parece que quepa ninguna duda de que el alelo HLA-DRB1*11 ejerce un efecto protector frente a la enfermedad.

6.2.3. Irlanda y el Reino Unido

Al igual que Italia, la República de Irlanda y el Reino Unido, han sido escenario de múltiples estudios epidemiológicos en EM; nuevamente trataremos de realizar una revisión de aquellos que consideramos más significativos, en base a la relevancia de sus resultados, aún incluso cuando, si la “trascendencia” de estos hallazgos así lo hiciera necesario, estuvieran ya analizados en el artículo de revisión de Kingwell publicado en 2013, [251]. En 2011 comenzaron a recopilarse datos respecto a la enfermedad en un Registro Nacional de EM tal como ya se había empezado a hacer, un año, antes, en el Registro Escocés de EM.

A modo de introducción podemos referir que ya en las décadas de los 80 y 90 del siglo pasado, los estudios epidemiológicos de EM en las Islas Británicas e Irlanda se caracterizaban por tres aspectos fundamentales, a saber:

- a) la existencia de un gradiente latitudinal norte-sur, de manera que la enfermedad era más frecuente en Irlanda, la parte nororiental de Inglaterra, y en las zonas costeras de Escocia, así como en sus islas (*Shetland* y *Orkney*), frente al sur de Inglaterra y Gales donde las cifras eran claramente inferiores.

6. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EUROPA

- b) un marcado aumento de las cifras de prevalencia cuando los estudios se repetían, separados en el tiempo, en una misma localización geográfica, al igual que se observaba en otros países, sobre todo en regiones meridionales.
- c) una consiguiente “pérdida progresiva” de relevancia de la referida teoría latitudinal, al menos considerada de forma exclusiva como responsable de estas diferencias en el riesgo de desarrollo de la enfermedad, basada en lo expuesto en el apartado anterior.

En 2011, Lonergan y colaboradores, [291], llevan a cabo un estudio en el que los objetivos son comparar las cifras de prevalencia de EM en tres áreas de Irlanda, 2 de ellas rurales (condado de Donegal, de localización septentrional (55°N), y Wexford. (52°N), meridional) y una urbana (sureste de la ciudad de Dublín (53°N), es decir, en una ubicación “intermedia”) así como establecer posibles diferencias en los niveles de 25-hidroxi-vitamina D (25(OH)D) y Paratohormona (PTH) entre los pacientes con EM, y controles sanos, así como la frecuencia de HLA-DRB1*15 entre individuos de localizaciones geográficas ubicadas al norte y al sur. Las fuentes de datos consultadas fueron los registros de los neurólogos y enfermeras especialistas en EM, médicos generales y especialistas hospitalarios, farmacias, Sociedad de EM e instituciones sociales. Se estableció como fecha de prevalencia el 31 de diciembre de 2007 y se utilizaron los criterios diagnósticos de McDonald 2005, [75]. Se obtuvieron muestras de sangre, de pacientes y voluntarios sanos de las tres áreas de estudio, durante los meses de invierno, desde diciembre hasta marzo, para realizar determinaciones de 25(OH)D, PTH y ADN. Se investigaron cuestiones concernientes a suplementación de vitamina D en la dieta, en el momento del estudio o en el pasado, y a la exposición solar. Niveles plasmáticos de 25(OH)D de menos de 50 nmol/litro fueron considerados insuficientes y los inferiores a 25 nmol/litro, deficientes.

Fueron identificados 632 pacientes: 329 en Donegal, 173 en Wexford y 130 en el sur de Dublín de manera que las tasas de prevalencia, el 31 de diciembre de 2007, fueron 290,3 casos / 100.000 habitantes (358,3 casos/100.000 habitantes entre las mujeres y 157,6 casos / 100.000 habitantes entre los hombres), 144,8 casos / 100.000 habitantes (176 casos / 100.000 habitantes para las mujeres y 119 casos/100.000 habitantes para los hombres) y 127,8 casos / 100.000 habitantes (160,6 casos / 100.000 habitantes entre el sexo femenino y 84,2 casos / 100.000 habitantes entre el masculino), respectivamente. La prevalencia fue significativamente

6.2. Otros estudios epidemiológicos

te más elevada en Donegal que en Wexford ($p < 0,0001$) y, aunque también era superior en esta última localidad, respecto a Dublín, en este caso no alcanzó significación estadística. Las tres áreas estudiadas fueron diferentes entre sí, con significación estadística, una vez realizados los oportunos ajustes por grupos de edad, cuando se comparaban las cifras de prevalencia del total de los casos, así como cuando se hacía únicamente entre hombres o entre mujeres. Se comprobó que en Donegal la prevalencia se había incrementado significativamente desde 2001 (184,6 casos/100.00 habitantes) hasta 2007 (290,3 casos/100.000 habitantes); sin embargo, en Wexford el incremento de la prevalencia no fue significativo entre ambas fechas, 120,7 casos/100.000 habitantes en 2001 y 144,8 casos/100.000 habitantes en 2007; no se disponía de datos de prevalencia en Dublín en 2001 para poder hacer comparaciones similares. La ratio global mujer/hombre, considerando las tres áreas, fue de 2,0/1; de manera individualizada estos valores eran de 2,1/1 (2,48/1 en 2001) en Donegal, 1,5/1 (2,2/1 en 2001) en Wexford y 2,6/1 en Dublín (no se disponía de datos de 2001). Los niveles de vitamina D fueron similares entre los pacientes y los controles sanos, excepto cuando se consideraban valores “deficientes” (< 25 nmol/litro) en cuyo caso sí se observó que, las tres áreas en conjunto, tenían una mayor proporción de sujetos afectados que la población general; en Dublín estos niveles fueron significativamente más altos que en las otras dos áreas del estudio, en las que las cifras de prevalencia eran superiores, sin embargo, entre estas dos áreas, Donegal y Wexford, no había diferencias significativas. Existía una correlación inversa entre los niveles de 25(OH)D y los de PTH en los pacientes y en los controles. No había diferencias significativas entre pacientes y controles cuando se consideraba la suplementación de la dieta con vitamina D. Tampoco se objetivó diferencia significativa alguna entre los niveles plasmáticos de 25(OH)D y la edad de inicio de la EM, así como tampoco en la existencia de brotes en los 2 años previos al momento de la determinación analítica. Con respecto al alelo HLA-DRB1*15 tenemos que reseñar que estaba presente en el 62,9% de los pacientes y solamente en el 35,2% de los controles lo que supone una diferencia estadísticamente significativa entre ambas cohortes ($p < 0,01$); esta frecuencia fue significativamente mayor en Donegal que en Dublín y también mayor allí que en Wexford, aunque sin significación estadística.

Los autores concluyen que el incremento de prevalencia, a nivel de todo el país, documentado entre 2001 y 2007 se confirma en el estudio actual y, sobre todo, en las localizaciones más norteñas (Donegal) de manera que parece reforzarse la teoría latitudinal norte-sur, lo que podría relacionarse con el origen celta de las poblaciones noroccidentales frente al anglo-normando de las surorientales, así como a la heterogénea distribución de los haplotipos de los alelos del HLA-DRB1 y del HLA-DQB1. El incremento de la prevalencia puede deberse a diferentes motivos, entre ellos podría considerarse un aumento de los valores de incidencia, aunque estas cifras no pudieron ser calculadas ya que, en muchos casos, no se disponía de la fecha de inicio de la enfermedad. Parece que las variaciones latitudinales observadas en Irlanda no pueden ser explicadas, exclusivamente, por las diferencias en los niveles plasmáticos de vitamina D, aunque sí, tal vez, por la interacción de dicha sustancia con una determinada predisposición genética del individuo. Otra de las afirmaciones de los autores es que tal vez una combinación entre la alta frecuencia del alelo HLA-DRB1*15 y una mantenida deficiencia de vitamina D podría explicar esta elevada prevalencia de la enfermedad, con comprobada tendencia alcista con el transcurrir de los años, entre la población irlandesa siendo este aspecto harto interesante dado que esta carencia vitamínica podría ser un factor potencialmente modificable. El estudio no es suficientemente potente para establecer relaciones evidentes con el mes de nacimiento de los pacientes de manera que este es un aspecto aún pendiente de aclarar y demostrar si la deficiencia de vitamina D de la madre, durante la gestación, podría resultar un factor predisponente para el desarrollo de la enfermedad.

En el año 2012, Visser y su equipo colaborador, publican los resultados de un estudio llevado a cabo en las Islas Orcadas, Shetland y en la ciudad de Aberdeen, Escocia, [104]. Los estudios epidemiológicos de EM en Escocia ya muestran valores muy prevalentes de la enfermedad desde los años los años 50 y hasta la década de los 80, notificándose cifras de hasta 190 casos/100.000 habitantes en zonas del norte como las Islas Orcadas y las Shetland. Entre 1970 y 1980 también se evidencia un aumento de la prevalencia en las zonas nororientales escocesas y en la ciudad de Aberdeen pasando de 127 casos/100.000 habitantes hasta 178 casos/100.000 habitantes. Los estudios más recientes en localizaciones meridionales del país

6.2. Otros estudios epidemiológicos

muestran tasas crudas de prevalencia de aproximadamente 145 casos/100.000 habitantes (Fife y Glasgow), 187 casos/100.000 habitantes (Borders y Lothian) y hasta 222 casos/100.000 habitantes (Tayside). Todas las cifras referidas están extraídas de estudios realizados entre 1956 y 1999. Desde comienzos de la década de 1980 no se han realizado nuevos estudios de epidemiología de EM en la zona norte de Escocia de manera que este estudio tiene por objeto determinar si las tasas de prevalencia de la enfermedad en las islas Orcadas, Shetland y en la ciudad de Aberdeen, ubicadas en una zona geográfica en la que existen cifras de la enfermedad de las más elevadas de todo el mundo, han experimentado modificaciones respecto a las anteriormente notificadas en los mismos territorios y, en caso afirmativo, tratar de identificar cuáles son los posibles factores (migraciones, status socioeconómico, modificaciones de los criterios diagnósticos) que han influido en estos cambios.

Las poblaciones estudiadas son la ciudad de Aberdeen (58°N), las islas Orcadas (58°N-59°N) y las Shetland (59°N-60°N). El Servicio de Neurología del Aberdeen Royal Infirmary presta asistencia neurológica a las tres áreas estudiadas, así como el único acceso a estudios de RM, ENMG, potenciales evocados y estudios analíticos de LCR. En las Shetland existen médicos generales, en el Hospital Gilbert Bain, que cuenta con TAC, y en las Orcadas, en el Hospital Balfour, también constituido por médicos generales, no hay disponibilidad de realizar estudios de neuroimagen. Se estableció como fecha de prevalencia el 24 de septiembre de 2009 y, para la identificación de los casos, se contactó con la totalidad de los médicos generales de las tres áreas de estudio y con los neurólogos y rehabilitadores de Aberdeen; asimismo se informó del estudio al personal de enfermería “especializado” en EM. Algunas organizaciones independientes de pacientes con EM contribuyeron a la realización del estudio en calidad de asesores, así como publicitándolo entre la población general. Los casos fueron identificados consultando los registros del hospital de Aberdeen, del Gilbert Bain y del Balfour así como del *Woodend Hospital*, centro especializado en terapias de rehabilitación y fisioterapia, de las bases de datos de la enfermería especialmente dedicada a la EM y de los registros de laboratorios donde se evidenciaron resultados positivos para la determinación de Bandas Oligoclonales (BOC) en LCR, desde 1999, así como estudios neurofisiológicos o de

Potenciales Evocados Visuales (PEV), alterados, desde el año 1973. Los estudios radiológicos no estuvieron disponibles para la identificación de los casos. Se utilizaron los criterios diagnósticos de Poser, [28] para EM clínicamente definida y clínicamente probable y los de McDonald 2001, [74] y la revisión de 2005, [75]; los pacientes con CIS fueron excluidos salvo que cumplieran criterios de EM según esta revisión del año 2005. Las formas clínicas establecidas fueron EMRR, EMPP, EMSP y el grado de discapacidad del paciente se clasificó, según la puntuación en la EDSS, en leve (0-2.5), leve-moderado (3-5.5), moderado-severo (6-7.5) y severo (8-9.5). Para valorar el status socioeconómico del paciente se utilizó el *Scottish Index of Multiple Deprivation* (SIMD) en el que se recogen datos de 31 “dominios” diferentes como el nivel de educación, la situación laboral, las características de la vivienda o la cuantía de los ingresos económicos anuales. Se realizó un cuestionario, enviado por correo postal a todos aquellos potenciales pacientes enfermos de EM, en el que se les preguntaba por su grado de discapacidad, el lugar y la fecha en la que habían sido diagnosticados de la enfermedad para identificar a los pacientes que habían llegado a las áreas de estudio después de realizado este diagnóstico y también respecto a su situación laboral.

Basándose en estudios previos de prevalencia que arrojaban cifras de 190 casos/100.000 habitantes, en los años 80, se esperaba encontrar alrededor de 480 pacientes en el conjunto de las tres áreas estudiadas en base a la población escocesa de junio de 2009. Las tasas de prevalencia fueron calculadas, por edad, en base a la población de Escocia de junio de 2009. No se utilizó un sistema de “captura-recaptura” para identificar algunos casos que no lo hubieran sido previamente por considerar diferentes metodológicamente ambos sistemas de investigación. Se encontraron 782 pacientes con una posible EM de los cuales cumplieron criterios diagnósticos un total de 590 (420 mujeres y 170 hombres) para una población total de 205.446 habitantes en Aberdeen, 20.000 en las Orcadas y 22.656 en las islas Shetland. Estos valores dan lugar a una tasa cruda de prevalencia “global” de 238 casos/100.000 habitantes (341 casos/100.000 habitantes entre las mujeres y 136 casos/100.000 habitantes para los varones) aunque, tras realizar ajustes oportunos en base a la edad según los datos estandarizados de la población escocesa, esta cifra alcanza 248 casos/100.000 habitantes. Considerando exclusivamente Aberdeen la

6.2. Otros estudios epidemiológicos

tasa de prevalencia cruda fue de 229 casos/100.000 habitantes, en las Orcadas la cifra alcanzó los 402 casos/100.000 habitantes y en las Shetland 295 casos/100.000 habitantes, de manera que en las *Orkney* existe una tasa de prevalencia estadísticamente superior a la de Aberdeen ($p = 0,0001$), con un caso entre cada 171 mujeres, mientras que las diferencias de prevalencia entre Orcadas y Shetland y entre Shetland y Aberdeen casi alcanzan también esta significación estadística. Estas cifras de prevalencia se incrementaron, de manera estadísticamente significativa, en ambos archipiélagos, pero no en Aberdeen respecto a los estudios publicados en los años 80. Teniendo en cuenta los criterios diagnósticos las tasas de prevalencia global, incluyendo las tres áreas, fueron 219 casos/100.000 habitantes, si se aplicaban los de Poser y 202 casos/100.000 habitantes cuando se hacía lo propio con los de McDonald (no se identificaron cambios significativos al aplicar los criterios de 2001 o la revisión de los mismos llevada a cabo en 2005). Con respecto al status socioeconómico se comprobó que existían diferencias significativas entre las tasas de prevalencia de los grupos en los que aquél era menor frente a los que disponían de un mayor nivel en el mismo con un valor 2,5 veces inferior entre los primeros frente a los últimos ($p = 0,00004$). La ratio, también estandarizada por edad, mujer/hombre fue de 2,55/1 de manera que se evidenció un incremento de esta relación sobre todo entre los pacientes de edades más jóvenes. No se evidenciaron diferencias significativas entre hombres y mujeres respecto a su edad media en el momento de la prevalencia ni en la que tenían al comienzo de los síntomas de la enfermedad o en el momento del diagnóstico; la duración media de la enfermedad, desde el primer síntoma, hasta la fecha de prevalencia fue de 19,4 años. Tampoco se observó, con respecto a estudios previos, que la edad media de los pacientes cuando tuvieron las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad hubiera variado de manera significativa. La forma clínica más frecuente fue la EMRR y no existieron diferencias significativas en las medianas de los valores de la EDSS entre hombres y mujeres. El 5% de los pacientes, 30, estaban institucionalizados, en la fecha de prevalencia, en centros sociosanitarios; de estos 30 pacientes, 25 tenían una forma SP de la enfermedad, 4 lo eran PP y solamente 1 tenía una EMRR. Con respecto a la población general había menos pacientes, en edad de trabajar, que estuvieran empleados y de ellos, sobre todo, lo estaban los pacientes con formas RR (95), seguidos de las SP (26) y, por último, las EMPP (8). De todo el conjunto

de pacientes que respondieron los cuestionarios enviados, 203 (62 %), eran nativos de las áreas de estudio y 127 (38 %) procedían de otras localizaciones geográficas, aunque solamente un 5% de estos últimos habían sido diagnosticados antes de llegar a vivir a Aberdeen (7), a las Orcadas (5) o a las Shetland (4). Veintisiete pacientes habían llegado a estas zonas de estudio antes de los 15 años de edad y de ellos 16 procedían de otras zonas de Escocia, 7 de Inglaterra y 3 de otros lugares, mientras que 100 habían llegado a dichas áreas de estudio después de los 15 años, procedentes 59 de ellos de otras localizaciones escocesas, 32 de otras zonas del Reino Unido y 9 de otras partes.

Los autores concluyen que la prevalencia de la enfermedad sigue aumentando en el norte de Escocia como ya se apuntaba a principios de la década de 1980, sobre todo en las Orcadas donde sigue existiendo la más alta tasa de prevalencia de EM notificada en todo el mundo. Este aumento sostenido de la prevalencia puede ser debido, como se asegura en otros muchos estudios similares, a una mejor identificación diagnóstica de los casos, a la modificación de los criterios diagnósticos utilizados, a la llegada de emigrantes de “alto riesgo” de desarrollo de la enfermedad, al incremento de la supervivencia de los pacientes o al aumento de la incidencia. No obstante, parece poco probable que ninguno de estos aspectos sea capaz, únicamente tenido en cuenta de manera exclusiva, como responsable del aumento de la prevalencia. La inmigración hacia el área geográfica estudiada de pacientes previamente diagnosticados de EM tampoco parece justificar, por sí sola, el incremento de estas cifras de prevalencia ya que, en conjunto, únicamente suponen un 5% del total de los pacientes. Algo similar ocurre con el aumento de la esperanza de vida de los pacientes ya que, aunque efectivamente se ha documentado, parece haber tenido un patrón de comportamiento similar en el conjunto de la población general. La variable siempre discutida en este tipo de estudios, la incidencia, podría ser la responsable, con su incremento, del aumento de la prevalencia tal como se ha documentado en otros estudios llevados a cabo en otros países, [292], [1]. A este respecto los autores aseguran que, aunque su estudio no ha sido diseñado para estudiar la incidencia, el hecho del aumento de la relación mujer/hombre es un buen indicador para poder establecer, casi con seguridad, este aumento de la misma y en este estudio se demuestra cómo esta ratio se ha

6.2. Otros estudios epidemiológicos

incrementado, en el norte continental de Escocia, desde 1,3/1 en 1950 hasta 2,4/1 en 2009 por eso es altamente probable que haya un aumento real de las cifras de incidencia en el área de estudio aunque las causas de la misma aún estén pendientes de aclarar, bien sean exclusivamente genéticas, puramente ambientales o, tal vez lo más probable, una combinación de ambas. La menor prevalencia de los pacientes con menor status socioeconómico también es difícil de explicar teniendo en cuenta que *United Kingdom* (UK) es un país en el que la asistencia sanitaria es universal; a este respecto podría esgrimirse, en base a la “hipótesis higiénica”, que los pacientes de mayor nivel socioeconómico tienen menos inmunidad o una exposición más tardía a ciertos agentes infecciosos (virus, parásitos, hongos) que la que experimentan los individuos de clases sociales inferiores, lo que podría estar relacionado con el desarrollo de la enfermedad más frecuentemente en aquéllos frente a éstos. También se postula una posible influencia de la vitamina D, aunque este parámetro no ha sido determinado en este estudio.

Algunas debilidades del estudio pueden ser el haber considerado diagnósticos “falsos positivos” dado que la mayoría de los pacientes no fueron valorados de manera presencial por el equipo investigador; esto podría haber ocurrido sobre todo en pacientes de edades avanzadas en los que el diagnóstico de EM hubiera sido anterior a la estandarización rutinaria del uso de la RM en el proceso diagnóstico de la enfermedad y que realmente lo que tuvieran fuera otra patología del SNC que “mimetizara” una EM. Pero también es cierto que este “sesgo” podría estar “compensado” por el hecho de haber excluido de la serie algún paciente con diagnóstico real de EM, es decir, “falsos negativos” como ocurre con formas muy benignas durante muchos años de evolución en las que se pierde el seguimiento clínico rutinario. Otra limitación del estudio es el no haber podido disponer de los estudios de neuroimagen mediante RM. Y, finalmente, también hay que señalar que se recibió un número de cuestionarios contestados, del total de los enviados, inferior al inicialmente esperado.

En resumen, la prevalencia de la EM en las zonas escocesas estudiadas es muy elevada y tiende a incrementarse, de manera sostenida, en los últimos 30 años lo que parece debido, como ya hemos expuesto, a una combinación de factores genéticos y ambientales y, muy pro-

blemente, a un aumento auténtico de la incidencia de la enfermedad. La razón definitiva que explique el motivo de esta elevadísima prevalencia en ambos archipiélagos escocés permanece como algo aún hoy desconocido. El desarrollo de un registro escocés de EM, con seguimiento a largo plazo de pacientes incidentes y prevalentes, nos ayudará a determinar el motivo por el que este aparente aumento de la incidencia en Escocia y en sus islas es mucho mayor que en cualquier otra localización en el mundo.

Uno de los artículos recientes más interesantes es el publicado en 2014, por Mackenzie y su equipo colaborador, [293], tras realizar un estudio poblacional, descriptivo, cuyo propósito fue el estimar la incidencia y la prevalencia de la enfermedad en UK, su distribución por sexos y grupos de edad, así como describir las tendencias y variaciones geográficas de la misma desde 1990 hasta 2010. Para ello utilizan los datos contenidos en el *General Practice Research Database* (GPRD) referidos a diferentes aspectos demográficos y clínicos de los pacientes como sus diagnósticos, las visitas a las que acuden de manera ambulatoria, los ingresos hospitalarios, y los tratamientos que se les prescriben, constituyendo un ejemplo representativo de las prácticas médicas “globales” en el país. El GPRD ya había sido utilizado anteriormente en 2 estudios epidemiológicos de EM llevados a cabo en el Reino Unido, el primero de ellos durante el periodo 1993-2000 y otro, más reciente, que investigó la prevalencia de la enfermedad entre 2000 y 2008, estratificada según edad, sexo, región geográfica y mes del año. También se utilizaron datos recogidos en el registro del *Hospital Episode Statistics* (HES). La población incluida en el estudio fueron aquellos casos de los que existía una “aceptable” información clínica y demográfica a partir de 1990; en el caso de que existiera una “pobreza” de datos o una pérdida de seguimiento de los pacientes, éstos no se consideraban candidatos a incorporarse al análisis de seguimiento. Se estableció para ello un periodo inicial de 2 años de seguimiento de los pacientes considerado de screening y las cifras de incidencia y prevalencia fueron calculadas según el seguimiento posterior a este periodo inicial de “selección”. Se tomó esta decisión porque, en algún análisis preliminar, se había observado como las cifras de incidencia son más elevadas en los 2 primeros años de seguimiento mientras que las de prevalencia eran bajas sobre todo en el primer año lo que, probablemente, es debido a inclusión de

6.2. Otros estudios epidemiológicos

pacientes prevalentes cuyo diagnóstico inicial se hizo antes de la informatización, sistemática, de sus historias clínicas. Los pacientes fueron codificados según un sistema predeterminado y se consideró, caso incidente, a todo aquel que estuviera identificado por estos códigos, por primera vez, después de los 2 años del periodo de screening. Para cada paciente se calculó cada año, desde 1990 hasta 2010, el número de días de seguimiento que constaran en el GPRD. Se obtuvieron, a partir del *Office for National Statistics* (ONS), las cifras poblacionales y las tasas de mortalidad, ajustadas por sexos y grupos de edad, durante el periodo 2000-2010 tanto para Gales como para Inglaterra.

Los resultados del estudio demuestran que el número de pacientes con seguimiento necesario para estar incluidos en el GPRD se incrementó casi 4 veces desde 1990, 1,1 millones, hasta 2010, 4,4 millones, lo que representa aproximadamente el 8% del total de la población del Reino Unido en el año 2010; además se comprobó que estos 4 millones de individuos tienen una distribución por sexos y grupos de edad similares a los de la población general por lo que los datos pueden ser considerados realmente representativos de la totalidad de esta población. Las cifras de prevalencia, en 2010, alcanzan tasas de 285,8 casos/100.000 habitantes entre las mujeres y 113,1 casos/100.000 habitantes evidenciándose un incremento de un 2,4% anual en estos valores. En los primeros años de la década de los 90 se observa que las cifras de prevalencia son inferiores a la tendencia evolutiva “global” de las mismas, pero esto podría ser únicamente un artefacto debido a que los pacientes hubieran sido diagnosticados antes de su entrada en la base de datos del registro a pesar de los 2 años de seguimiento durante el proceso o periodo de selección de casos. Las tasas de prevalencia no se modificaron entre los pacientes de menos de 50 años de edad mientras que sí se constató un incremento anual medio del 4% en estos valores en los pacientes de más de 60 años de edad. El pico de prevalencia de la enfermedad se observa a los 59 años, entre los hombres, y a los 56 entre las mujeres.

El Reino Unido ha sido considerado clásicamente una zona de alta incidencia de la enfermedad con valores medios, en general, de 3,6 casos/100.000 habitantes/año entre las mujeres y 2,0 casos/100.000 habitantes/año entre los hombres tal como se pone de manifiesto en una

revisión realizada de los estudios realizados a este respecto entre 1966 y 2007. En el estudio que nos ocupa, con respecto a las cifras de incidencia, se constató un pico a la edad de 40 años en el caso de las mujeres y otro a los 45 años entre los hombres. También se pudo demostrar una tendencia persistente a la disminución de la incidencia de la enfermedad en el conjunto de la población estudiada durante los 20 años de duración del análisis de manera que, en 2010, esta tasa de incidencia, entre las mujeres, descendió hasta 11,52 casos/100.000 habitantes/año y llegó a valores de 4,84 casos/100.000 habitantes/año en el caso de los hombres lo que constituye un descenso medio anual del 1,51 % entre 1990 y 2010, sin diferencias significativas entre ambos sexos de manera que la ratio mujer/hombre, 2,4/1, se mantuvo sin cambios significativos durante estos 20 años.

Cuando se utilizaron los datos del HES se identificaron 744 casos prevalentes y 121 incidentes adicionales, entre los hombres, y 1.521 casos prevalentes y 227 incidentes más entre las mujeres. De manera que si se hubiera usado únicamente la información extraída del GPRD se habría infraestimado la prevalencia entre los hombres en un 7 % y en un 5,5 % entre las mujeres, así como en un 21,3 % entre los hombres, la incidencia, y en el 17,2 %, para las mujeres, este mismo parámetro durante el periodo 1997-2010.

Algo similar a lo observado respecto a la incidencia es lo que se objetivó en las cifras de mortalidad que también disminuyeron en el grupo poblacional del GPRD durante los años del estudio; por ejemplo, en el grupo de edad de 70 a 79 años la tasa anual de mortalidad descendió desde el 5,41 % de 1990 hasta el 2,82 % de 2010, en el caso de los hombres y desde el 3,15 % al 1,88 %, entre las mujeres, en las respectivas fechas referidas; entre otros grupos de edad la disminución de estas cifras mostró valores similares. La tasa de mortalidad de los pacientes de EM fue más de 2 veces superior a la de aquellos otros individuos pertenecientes a los mismos grupos de edad, en ambos sexos, lo que confirma una disminución de proporciones similares de estas cifras de mortalidad en la población general. La esperanza media de vida de los pacientes, durante estos años, pasó de 61,4 años a 65,4 años para los hombres y de 68,7 años a 71,6 para las mujeres, mientras que, entre la población general, estos valores se incrementaron desde los 75,6 años a los 78,3 años entre el sexo masculino y desde los 79,9 años a

6.2. Otros estudios epidemiológicos

los 81,8 años en el caso del femenino. El estudio también pone de manifiesto diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en las cifras de incidencia y prevalencia obtenidas en diferentes áreas geográficas estudiadas; así, los valores más elevados de ambos parámetros se evidencian en Escocia; con respecto a las restante 12 áreas en las que se dividió para el estudio el Reino Unido, ajustadas latitudinalmente, estas diferencias en incidencias y prevalencias no alcanzaron significación estadística en ninguno de los dos sexos.

Los autores estiman que un total de 126.669 pacientes con EM vivían en UK a comienzos de 2010 lo que supone una tasa de prevalencia de 203,4 casos/100.000 habitantes y que un total de 6.003 nuevos casos, incidentes, fueron diagnosticados durante ese año lo que da lugar a una tasa incidental de 9,64 casos/100.000 habitantes/año. Las mujeres representaron el 72 % de los casos prevalentes y el 71 % de los incidentes.

Comparando los resultados con los de otros estudios se puede comprobar como las cifras de prevalencia son, por ejemplo, ligeramente más elevadas que las reportadas por Thomas y colaboradores, [294], que también habían usado el GPRD, y cuyos valores alcanzaron una tasa de 281,0 casos/100.000 habitantes entre las mujeres y de 108,0 casos/100.000 habitantes entre los varones. En el estudio del grupo de Alonso, [295], se reportan tasas de incidencia de 7,2 casos/100.000 habitantes/año, entre las mujeres, y de 3,1 casos/100.000 habitantes/año entre los hombres, en UK entre 1993 y 2000, habiendo utilizado también el GPRD. La tendencia de la incidencia, a la baja, contrasta con lo observado por otros autores, [48], en otros países como Dinamarca donde, desde el año 1970, este parámetro se ha duplicado, en el caso de las mujeres, mientras que ha permanecido estable entre los hombres, o lo que acontece en otros países de la Europa occidental o de Norteamérica donde también se evidencia este incremento en la incidencia aunque, como en otras muchas ocasiones, las diferencias metodológicas pueden justificar, en cierta medida, esta disparidad de resultados. Sea por unas u otras razones los autores no logran encontrar una explicación plenamente satisfactoria que justifique esta tendencia evolutiva, a la baja, de las cifras de incidencia que obtienen en su estudio. Con respecto a la relación mujer/hombre, 2,4/1, se observa como se ha incrementado desde 1,4/1,

en 1955, hasta esta cifra actual, pasando por 2,3/1 en 2000, [292]. Al igual que ocurre con la incidencia también existen variaciones geográficas en estas modificaciones de la relación mujer/hombre que parece ser más evidente, entre los individuos nacidos entre 1930 y 1989, en el norte de Europa (excepto en UK), aunque también hay excepciones como demuestran los datos de un estudio desarrollado en Suecia en individuos nacidos entre 1931 y 1985, [296], o los resultados comunicados en el Reino Unido, en un reciente estudio llevado a cabo a lo largo de 60 años, 1949-2009, [297], frente a lo que ocurre en los países meridionales del continente. Nuevamente los autores expresan que no son capaces de encontrar ninguna razón de certeza que justifique estos resultados hallados en la relación mujer/hombre.

Cuando se analiza la posible influencia de la ubicación geográfica se comprueba que algún estudio, realizado durante los años 1999-2005, mostró diferencias regionales en las tasas de ingresos hospitalarios por EM en Inglaterra, de manera que ésta era significativamente más elevada en las zonas septentrionales del país incluso una vez realizado el oportuno ajuste respecto al lugar de nacimiento de los pacientes, [298], lo que apoyaría la influencia, ya clásicamente descrita, de la teoría latitudinal que, en los últimos años y en base a los resultados de otros estudios está perdiendo pujanza. Estas variaciones, sin embargo, podrían estar determinadas, asimismo, por la interacción entre la carga genética del individuo (sobre todo los alelos HLA-DRB1) y determinados factores ambientales (vitamina D, agentes infecciosos, tabaquismo o factores dietéticos), teoría esta también clásica en los estudios epidemiológicos de EM.

Una de las principales fortalezas de este interesante estudio es que la población valorada representa de forma adecuada a la población general de UK, tanto en distribución por sexos como por grupos de edad y en aspectos de distribución geográfica y, además, el hecho de estudiar 4 millones de pacientes permite obtener unos resultados con un gran poder estadístico. Como debilidad del mismo cabría señalar que los resultados dependen, en gran medida, de la capacidad de diagnóstico y codificación de los casos de EM por parte de los facultativos de manera que estas cifras pueden estar estimadas en exceso o, por el contrario, infravaloradas dependiendo de ambos aspectos.

6.2. Otros estudios epidemiológicos

De manera resumida podemos establecer como conclusiones del estudio, una vez considerados los datos de ambas bases de datos GPRD y HES, las siguientes:

- las tasas de prevalencia de la EM en el Reino Unido son de 289 casos/100.000 habitantes para las mujeres y 115 casos/100.000 habitantes entre los hombres.
- la prevalencia se incrementa, de media, un 2,4% cada año entre 1990 y 2010, para ambos sexos, lo que probablemente es debido a variaciones similares en las tasas de mortalidad de la población general y de la afectada por EM que disminuyen, aproximadamente un 3% anual.
- no se observan cambios en las cifras de prevalencia entre los pacientes de menos de 50 años pero se incrementan a razón de un 4% anual entre los enfermos de más de 60 años.
- como dato curioso y a diferencia de lo que parece estar ocurriendo en otras localizaciones geográficas, se observa una disminución en la tasa de incidencia, en ambos sexos, lo que podría ser debido a que gracias al perfeccionamiento de las técnicas de diagnóstico existen menos errores diagnósticos, falsos positivos, y que, por tanto, el incremento de la prevalencia parece exclusivamente relacionado con el aumento de la esperanza de vida de los pacientes.
- la máxima incidencia de la enfermedad se observa a los 40 años de edad, entre las mujeres, y a los 45 años en el caso de los hombres.
- existen variaciones significativas en las tasas de incidencia y prevalencia en diferentes regiones del Reino Unido siendo las más elevadas, entre las 13 en las que se divide el país para el estudio, las escocesas y no demostrándose una variación latitudinal, con significación estadística, entre las restantes; esto parece sugerir que las diferencias entre los valores encontrados en Escocia y los del resto de las áreas estudiadas no se deba, exclusivamente, a un factor latitudinal si no que probablemente existirán algunos de otro tipo. Estos hallazgos que demuestran que, al menos en Escocia, sigue existiendo un claro factor latitudinal norte-sur, recientemente puesto en duda o con pérdida progresiva de

preponderancia frente a otros posibles factores de riesgo de desarrollar la enfermedad, también fue confirmado, en 2011, por el grupo investigador de Handel, [299].

En 2015, Simpson y su equipo de investigación, [300], publican un estudio realizado en la Isla de Man, localizada en el mar de Irlanda, entre Escocia, Inglaterra e Irlanda del Norte, con una ubicación latitudinal 54°N y una población, relativamente estable, entorno a los 80.000 habitantes, la mitad aproximada de los cuales son de ascendencia local, con ancestros celtas, mientras que el resto son, fundamentalmente, inmigrantes ingleses. El sistema sanitario público es similar al del Reino Unido existiendo un único hospital localizado en la capital, Douglas. Hasta el año 1997 no existió una atención especializada neurológica en la isla de manera que los pacientes eran controlados por médicos generales o enviados, para valoración específica, fuera de la isla; desde 1997 hasta 2011 la asistencia neurológica la realizaba, mediante visitas periódicas cada 15 días, un médico que se desplazaba desde Liverpool; desde 2004 existe asistencia de manera continuada por parte de una enfermera “especialista” en atención neurológica. Los autores estudian la prevalencia de la Esclerosis Múltiple en la isla entre 2006 y 2011, escogiéndose como fechas de prevalencia el 1 de enero de ambos años. También se analizó la incidencia y la mortalidad en este periodo de tiempo. Los datos se recogieron, para la identificación de los casos, en los registros de historias clínicas del hospital, entre los médicos de atención primaria y en la Sociedad local de EM. Se utilizaron los criterios diagnósticos de McDonald 2005, [75]. De esta manera, la prevalencia en 2006 era de 153,64 casos/100.000 habitantes, al haber sido identificados 123 pacientes (91 mujeres y 32 hombres) y, en 2011, la cifra ascendió a 179,89 casos/100.000 habitantes, determinada por un total de 152 casos (110 mujeres y 42 hombres). La ratio mujer/hombre en 2006 fue 2,77/1 y en 2011, 2,59/1. No se evidenciaron diferencias en la distribución por sexos al comparar ambas cohortes de pacientes, pero sí se pudo comprobar un incremento significativo de la prevalencia entre las mujeres al comparar los datos de 2006 y 2011. La tasa media de incidencia anual durante el periodo de estudio fue de 6,86 casos/100.000habitantes/año (9,4 casos/100.000 habitantes/año entre las mujeres y casos 6,9 casos/100.000 habitantes/año entre los hombres). En ambas cohortes se observó que la prevalencia era superior entre los pacientes nacidos en la propia isla que entre los que habían nacido fuera de ella sin que la proporción dentro de esta diferencia, va-

6.2. Otros estudios epidemiológicos

riara entre ambos grupos de pacientes. La tasa de mortalidad durante el periodo de estudio alcanzó los 2,84 casos/100.000 habitantes/año, más alta que en otros estudios y afectando, exclusivamente, a pacientes no nacidos en la Isla de Man si no que habían llegado a la isla, procedentes de otros países, y ya con edades ciertamente avanzadas. Los autores concluyen que, dadas las cifras de prevalencia obtenidas, similares a algunas de las más altas notificadas en zonas de Inglaterra, Escocia o Irlanda, puede considerarse a la Isla de Man, tras este primer estudio epidemiológico de EM realizado en la misma, como una zona de alto riesgo de desarrollo de la enfermedad en la que, dada la exacta localización equidistante entre Irlanda e Inglaterra y la práctica ausencia de diferencias socioculturales entre todas estas regiones es lógico pensar que sea el acervo genético de la población originaria de la isla el que justifique estos resultados. Los autores aseguran que el *background* genético de la población de la isla es, en su origen, de procedencia nórdica, como el de los pobladores de las *Shetland* y *Orkney* (con las que comparten cifras similares de frecuencia de la enfermedad), resultado de la llegada de población noruega a Man pero que, probablemente, ha ido “diluyéndose”, con el paso del tiempo, por la mezcla racial con inmigrantes de procedencia inglesa e incluso alemana. Otra característica “especial” de este estudio es el aparente “exceso” de diagnósticos de EM que se realizó después de la introducción de la asistencia neurológica de forma periódica en la isla si se compara con la situación de “aislamiento” que previamente sufría la población en este aspecto de manera que algunos pacientes con formas clínicamente atípicas, o no muy expresivas desde un punto de vista sintomático, no hubieran sido diagnosticados anteriormente. Las dos fortalezas fundamentales del trabajo consisten en las múltiples fuentes de información consultadas para la identificación de los casos y por el hecho de que, al tratarse de una isla, existe la práctica seguridad de haber identificado la totalidad de los casos que existen entre la población residente. En el polo opuesto, como debilidades del análisis, cabe señalar la carencia de algunos datos como los fármacos utilizados para tratar a los pacientes, el lugar donde vivía el paciente cuando comenzaron los síntomas o el año en el que llegaron a la isla aquellos pacientes que ya estaban diagnosticados de la enfermedad en su país de origen.

También en el año 2015 se publica un estudio epidemiológico de EM en el Reino Unido, [301], de tipo observacional y basado en una gran cohorte de pacientes, teniendo por objeto describir las características de los mismos, así como la identificación de determinados factores que pudieran determinar la mortalidad, por cualquier motivo, en este grupo de enfermos con el fin de intentar realizar un mejor control de los mismos contribuyendo así a disminuir este riesgo de fallecimiento que, como es sabido por múltiple estudios a este respecto, es superior a la de los sujetos que no sufren la enfermedad al igual que es conocido el hecho de que los pacientes con EM tienen más comorbilidades y utilizan más medicaciones de manera concomitante. Este aspecto epidemiológico, así como su enfoque, confieren “originalidad” a este estudio con respecto a otras publicaciones más clásicamente repetidas. La fuente de información utilizada es el *UK's Clinical Practice Research Datalink (CPRD)*, anteriormente conocido como GPRD, en el que se recogen, de manera prospectiva, datos concernientes a la asistencia sanitaria de aproximadamente 8 millones de británicos; estos datos se han utilizado en múltiples estudios de EM en UK.

Se utilizaron los criterios diagnósticos de McDonald 2005, [75], y se recogieron todos aquellos pacientes que habían sido diagnosticados de EM entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2006 y en los que existieran datos clínicos de seguimiento de, al menos, 2 años consecutivos. Las formas clínicas se clasificaron en las consabidas RR, PP, SP y “desconocida” así como el síntoma de debut de la enfermedad haciendo referencia a cuatro tipos principales que serían sensitivos, motores, visuales (neuritis ópticas) y “otros” entre los que se incluirían otras afectaciones visuales/ópticas, disartria, astenia y síntomas dependientes del resto de nervios craneales; así mismo, cuando no estaban recogidos estos síntomas iniciales se hacía referencia como “dato perdido”. Se recogieron también, utilizándolos como covariantes, la edad en el momento del diagnóstico, el sexo, estilo de vida inmediatamente anterior al diagnóstico de la enfermedad como el IMC, tabaquismo, y consumo de alcohol. También fueron referenciadas otras comorbilidades crónicas (cardiopatías, cáncer, depresión o diabetes, entre otras), tratamientos utilizados para la EM (DMTs, esteroides o terapias sintomáticas) e incluso infecciones sufridas inmediatamente antes del diagnóstico o después del mismo e incluso

6.2. Otros estudios epidemiológicos

antes del fallecimiento ya que, en la mayoría de las ocasiones, esta es la causa que originaba el desenlace final del paciente. Se identificaron 1.879 pacientes con un primer diagnóstico de EM durante el periodo de estudio; de ellos, 998 (53,1 %) tenían historias manuscritas, y los 881 restantes (46,9%), en formato electrónico. De los 998, una vez revisadas las historias detenidamente, se comprobó que un 69 % (683 pacientes) tenían, efectivamente, EM, 9 % (87) tenían una “probable” EM y el restante 23 % (228 pacientes) no tenían EM. En el grupo de los 881 de los que disponía de una historia clínica en formato electrónico se comprobó que 429 tenían EM y otros 229 “probablemente” la tuvieran mientras que el resto se confirmó que no tenían la enfermedad.

Estos datos quedan resumidos en la figura 6.1 en la que se representa el diseño del estudio.

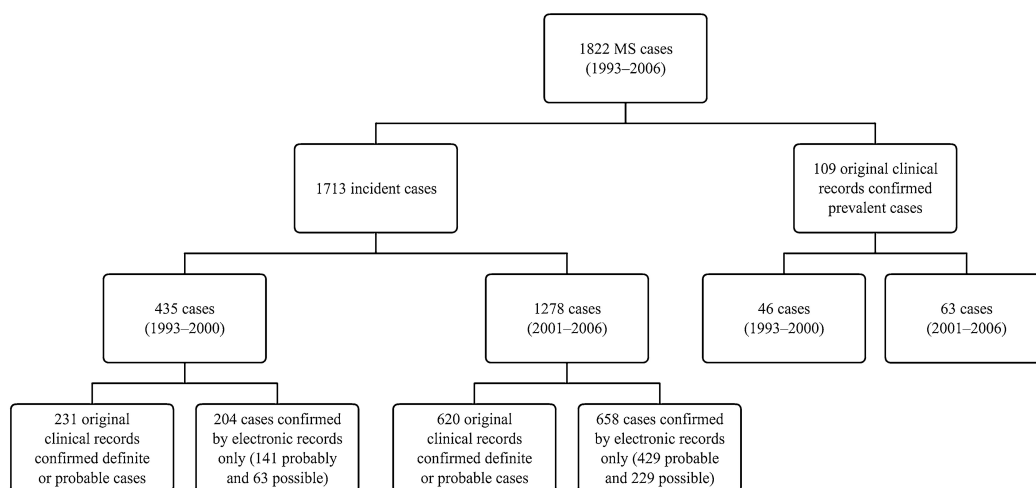


Figura 6.1.: Diseño estudio epidemiológico Reino Unido (Jick, 2015).

De esta manera se concluye que, teniendo en cuenta los pacientes del periodo 2001-2006 y los del periodo 1993-2000, hay un total de 1.713 casos incidentes de los cuales el 60% fueron diagnosticados, por primera vez, entre los 30 y 49 años (media, 42 años) y la mayoría de ellos, 74%, eran mujeres. El 77% de los pacientes tenían formas RR, un 14% eran EMPP, un 7% SP y el restante 2% tenían una forma “desconocida”. Los síntomas más frecuentes en el momento del comienzo de la enfermedad fueron los sensitivos seguidos de los motores y las neuritis óp-

tas. La comorbilidad más frecuente, antes y después del diagnóstico, fueron las infecciones que presentaron hasta el 80 % de los pacientes, aunque la más frecuentemente reportada, en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, fue la depresión que tuvieron hasta un 46 % de los pacientes. Las infecciones respiratorias y urinarias (como era esperado teniendo en cuenta el uso crónico de terapias inmunosupresoras), la diabetes, las cardiopatías y el cáncer fueron más prevalentes entre los pacientes que fallecieron durante el periodo de seguimiento, al igual que el tabaquismo y el abuso de alcohol, activos o remotos, frente a aquellos que no sufrieron este fatal desenlace. Asimismo, aquellos pacientes que, en el momento del comienzo de la enfermedad, tuvieron múltiples síntomas clínicos tenían más riesgo de fallecimiento que los que debutaban con síntomas exclusivamente sensitivos o neuritis ópticas. Los pacientes con EMPP también tuvieron mayor riesgo de fallecimiento que los que tenían una EMRR una vez realizados los oportunos ajustes estadísticos. Los autores refieren como principal fortaleza del estudio el gran número de pacientes valorados considerando esta cohorte como representativa de la totalidad de la población británica mientras que consideran que tal vez, a la hora de considerar las causas de fallecimiento de estos pacientes, sería necesario prolongar el periodo de seguimiento de los mismos, así como disponer de datos respecto a su status socioeconómico para valorar si éste puede influir en la evolución de la enfermedad y por tanto, de forma indirecta, en la mortalidad, aunque a priori, dada la universalidad de la asistencia médica en el Reino Unido, no tendría que haber diferencias motivadas por inequidad en el acceso a las instituciones sanitarias; también fortalecería más aún el estudio el análisis de la posible influencia del uso de determinados tratamientos modificadores del curso de la enfermedad, sobre todo el interferón beta, que han demostrado un discreto efecto en el curso evolutivo de la misma.

Acaba de ser publicado, febrero de 2016, el estudio de prevalencia de la EM en el este de Londres, llevado a cabo por Albor y su equipo de colaboradores, [302], en el que, como dato de especial interés, se realiza una revisión de las cifras de la enfermedad entre poblaciones de diferentes orígenes étnicos en base al conocimiento de la susceptibilidad racial en el desarrollo de esta enfermedad. Así como es sabido que la incidencia y la prevalencia de la enfermedad parecen estar incrementándose significativamente en individuos de raza blanca,

6.2. Otros estudios epidemiológicos

sobre todo entre las mujeres y especialmente en las formas RR, también es de sobra conocido como las tasas más bajas de EM se observan en países en los que la raza blanca constituye una parte proporcionalmente pequeña del total de la población tal como ocurre en Japón con 7,7 casos/100.000 habitantes, [303], o Irán con 32 casos/100.000 habitantes, [304], mientras que en países como Noruega o el Reino Unido, donde la predominante es la población de raza blanca, se alcanzan cifras tan elevadas como 151 casos/100.000 habitantes, [305], y 203 casos/100.000 habitantes, [293], respectivamente. Incluso, en aquellos países donde existe una mezcla de individuos de raza blanca nacidos en el propio país y de sujetos nacidos en el propio país, pero no de raza blanca, se ha demostrado que el riesgo de desarrollar EM siempre es mayor entre los primeros, [306], [251]. A pesar de todo ello no hay estudios que confirmen, de manera definitiva, una relación causal entre la raza y la EM y los resultados de algunos de los estudios mencionados previamente pueden ser debidos no a diferencias exclusivamente genéticas si no a la exposición a diferentes factores ambientales o también a distintos “estilos de vida” como ya hemos señalado en repetidas ocasiones en páginas precedentes.

Con este estudio los autores pretenden actualizar las estimaciones previas de la prevalencia de la enfermedad en UK, según grupos étnicos, que se habían analizado, por última vez, 30 años antes. Para ello toman como referencia la Unidad de EM del *Royal London Hospital* ubicado en el este de la ciudad de Londres lo cual debería de ser tenido en cuenta al tratar de extrapolar los resultados a la totalidad de la población del Reino Unido. Esta zona de Londres se considera ideal para llevar a cabo este tipo de estudios dada la diversidad étnica y racial que acumula de manera que la población de raza negra y del sudeste asiático suponen un 44 % del total de la población de esta área según el censo de 2011 siendo la generación más antigua de estas razas la constituida por los inmigrantes llegados al Reino Unido desde el Caribe, África y el subcontinente indio durante los años 50 y 60 mientras que las generaciones más jóvenes están representadas, fundamentalmente, por hijos de dichos inmigrantes pero ya nacidos en UK. El área geográfica de estudio, que los autores denominan globalmente como “*east London*”, está constituida por Tower Hamlets, Newham y City-Hackney. Las fuentes de información consultadas para establecer la población afectada por la enfermedad, así como

la población general o de referencia, fueron las bases de datos de los médicos generales, en base a un análisis, realizado en 2013, de sus historias clínicas. Todos estos datos poblacionales fueron distribuidos en grupos de 5 años de edad y estratificados por sexo y origen racial. Las tasas de prevalencia fueron calculadas en base a datos estandarizados por grupos de edad y etnia del paciente, según fueran de raza blanca (origen caucásico y descendientes de británicos, americanos o europeos), negra (originarios o descendientes de africanos o caribeños) o del sureste asiático (indios, de Bangladesh, Pakistán y Sri Lanka, ya fueron originarios de estos países o descendientes de nacidos en ellos).

De un total de 907.151 habitantes del “*east London*”, 776 fueron diagnosticados de EM lo que supone una tasa de prevalencia de 111 casos/100.000 habitantes (152 casos/100.000 habitantes entre las mujeres y 70 casos/100.000 habitantes entre los hombres) ligeramente inferior a la notificada, en la globalidad del Reino Unido, en 2014, [293]. Atendiendo a la distribución racial la prevalencia más elevada, 180 casos/100.000 habitantes, se encontró entre la población de raza blanca, al igual que la notificada en el referido estudio de Mackenzie de 2014, seguida de 74 casos/100.000 habitantes entre los negros y 29 casos/100.000 habitantes en el caso de los asiáticos del sur. La ratio mujer/hombre, en los tres grupos raciales, fue de 2,2/1, 2,1/1 y 2,8/1, respectivamente. Las tasas de incidencia fueron estimadas en 8,6 casos/100.000 habitantes/año para los pacientes de raza blanca, 6,2 casos/100.000 habitantes/año en el caso de la raza negra y 3,7 casos/100.000 habitantes/año considerando exclusivamente la población surasiática; estas diferencias incidentales entre los diferentes grupos étnicos no son estadísticamente significativas, aunque parecen reproducir los mismos patrones de diferencia que se evidencian entre los valores de prevalencia en estas razas. Además, debido al pequeño número de casos incidentes que se registró, no se realizó un ajuste por edad, de los valores de estas tasas.

Los autores concluyen que sus hallazgos respecto al riesgo relativo de la enfermedad, dependiendo de los grupos raciales, son similares a los notificados, ya en los años 70 en el propio Reino Unido, donde también se había comprobado que este riesgo era claramente inferior en-

6.2. Otros estudios epidemiológicos

tre las minorías étnicas que en la población de raza blanca en contraposición con lo observado en dos estudios desarrollados en EEUU donde se observa, por ejemplo, una incidencia superior entre los negros, frente a los blancos, cuando se estudia un grupo de militares “veteranos” de la Guerra del Golfo Pérsico, [307], y unos hallazgos similares en otra investigación desarrollada en California, [306]. Una de las posibles explicaciones para estos hallazgos americanos es la existencia de un posible sesgo de selección de los individuos estudiados o bien la existencia de diferencias genéticas, ambientales o de “estilo de vida” entre la población negra de EEUU y la del Reino Unido. También les resultan sorprendentes a los investigadores las marcadas diferencias existentes entre los negros y asiáticos del sur, cuando viven en países de climas templados, cuando se comparan con las de sus mismas razas viviendo en sus países de origen tal como ocurre, por ejemplo, en algunos países subsaharianos como Ghana, donde las cifras más elevadas de prevalencia que se han notificado, 0,24 casos/100.000 habitantes son insignificantes respecto a los 74 casos/100.000 habitantes que se identifican entre la población negra del este de Londres, o los 7 casos/100.000 habitantes de la India y los 5 casos/100.000 habitantes de Pakistán comparados con los 29 casos/100.000 habitantes de los pacientes de estas razas que viven en el “*east London*” aunque es cierto que los datos de algunos de estos países, tal como se recogen en el Atlas de EM, tanto en 2008 como en 2013, están basados en estudios de pobre calidad metodológica aunque, una vez más, se contempla la posible influencia de algunos factores ambientales de estos países hacia los que emigran estas poblaciones.

Como una limitación del estudio se señala la posible pérdida de identificación de algunos casos, aunque es cierto que, cuando se consultan muchas fuentes de información también puede producirse, si el análisis no es exhaustivo, la duplicación de algunos de ellos. Sin embargo, es poco probable que haya errores o sesgos en la identificación de casos entre estos grupos étnicos que han sido estudiados precisamente por las características de los mismos y porque, cuando se comparan con otros grupos poblacionales similares la distribución de los individuos en los mismos es superponible o reproducible. Con todo y con ello los resultados han de ser interpretados con precaución cuando se tratan de extrapolar a la globalidad de la población del Reino Unido ya que, tal vez, las poblaciones negras y del sur de Asia del este de Londres no sean representativas de las mismas en el resto del país.

Otro de los estudios británicos que tiene una peculiaridad es el realizado por el equipo investigador de Ramagopalan y publicado en 2011, [298], al que ya hemos hecho referencia con anterioridad en otro apartado de este trabajo. La particularidad del estudio es la valoración que hacen los autores de las cifras de la EM y de la infección por el VEB expresada clínicamente como mononucleosis infecciosa. Dado que el riesgo de desarrollar EM parece incrementarse en sujetos con historia de mononucleosis infecciosa, debido a una infección previa por el VEB, los autores comparan la distribución geográfica de la EM con la distribución de la mononucleosis. Los datos utilizados en el estudio se obtienen de la base de datos del HES con el objetivo de tratar de responder a 3 cuestiones fundamentalmente:

- ¿cuál es la distribución, en Inglaterra, de los ingresos hospitalarios por EM, bien sean únicamente en un Hospital de Día o precisando estancia de, al menos, una noche?
- ¿está la distribución de dichos ingresos debidos a EM influenciada por variaciones en los “límites” de los propios ingresos en diferentes zonas del país?
- ¿en Inglaterra, existe alguna correlación entre la distribución geográfica de los ingresos por EM y por mononucleosis infecciosa?

Los datos que se revisan son los de ingresos hospitalarios por EM en los hospitales del *National Health Service* (NHS) de Inglaterra desde el 1 de abril de 1998 hasta el 31 de marzo de 2005, cuando la población del país era de 51 millones de habitantes. Se identifica a cada paciente una única vez, independientemente del número de ingresos hospitalarios que haya tenido, y también se recoge su lugar de residencia en la primera ocasión que tuvo uno de estos ingresos. Se estudiaron, lógicamente, áreas sanitarias de diferente organización y estructura de manera que las tasas de ingresos se calcularon para cada una de estas áreas y posteriormente se realizaron los oportunos ajustes poblacionales, por grupos de edad y sexos, para poder comparar los datos obtenidos en unas y otras. Las cifras de ingresos hospitalarios se agruparon en varias zonas: septentrionales (noreste, noroeste, Yorkshire y Humber), *midlands* (*East Midlands* y *West Midlands*), el este, el sureste (incluyendo el área de Londres) y, por último, el suroeste del país. Se contabilizaron 56.681 pacientes con EM (39.006 mujeres y 17.562 hombres) que ingresaron en el hospital, al menos 1 vez, durante el periodo de estudio

6.2. Otros estudios epidemiológicos

lo que da lugar a una tasa nacional de 16,4 ingresos/100.000 habitantes (22 ingresos/100.000 habitantes entre las mujeres y 10,4 ingresos/100.000 habitantes en el caso de los hombres). Atendiendo a la distribución geográfica se evidenció que las tasas más elevadas de ingresos se registraban en Cumbria y Lancashire con 20,1 ingresos/100.000 habitantes y las más bajas en el noroeste de Londres con 12,39 casos/100.000 habitantes. La distribución geográfica fue similar entre hombres y mujeres. No se demuestra ninguna correlación entre el número de ingresos por paciente y las tasas de ingreso estandarizadas de la población general de las diferentes áreas locales sanitarias estudiadas. Con respecto a los ingresos por mononucleosis infecciosa se identificaron 14.621 pacientes (6.450 mujeres y 8.156 hombres) que ingresaron en los hospitales ingleses por este motivo durante el periodo de estudio lo que supone una tasa nacional de 4,2 ingresos/100.000 habitantes, ligeramente superior en varones (4,8 ingresos/100.000 habitantes) que en mujeres (3,6 ingresos/100.000 habitantes). Las cifras más elevadas de ingreso por mononucleosis infecciosa se observaron en el sur de Yorkshire (6,6 ingresos/100.000 habitantes) y las más bajas entre los residentes del noroeste de Londres (2,31 ingresos/100.000 habitantes). Los perfiles de los varones y mujeres fueron similares en todas las localizaciones geográficas. Al estudiar ambos sexos en conjunto se observó una correlación estadísticamente significativa entre las tasas de ingreso por EM y por mononucleosis infecciosa ($p < 0,0001$). Al analizar el lugar de nacimiento se comprobó como las tasas más bajas de ingresos hospitalarios se daban en aquellos grupos de pacientes que tenían porcentajes más elevados de población nacida fuera de Gran Bretaña.

Algunas limitaciones del estudio pueden ser la influencia de diferentes factores en las cifras de ingresos como las diferentes prácticas clínicas, las variables consideraciones respecto al evento sintomático que puede ser un brote, así como los límites establecidos para los ingresos o los diferentes tratamientos utilizados en cada área sanitaria. También puede influir, en el manejo extra/intrahospitalario, el número y disponibilidad asistencial del personal sanitario implicado en la atención a estos pacientes. Tampoco se han considerado datos respecto a la raza o al status socioeconómico de los pacientes, aspectos estos que podrían haber modificado sensiblemente los resultados obtenidos. Otra debilidad del estudio es que, con respecto a la

mononucleosis infecciosa, únicamente se han considerado aquellos casos que requirieron asistencia hospitalaria lo que podría subestimar las cifras reales ya que los pacientes con cuadros clínicos leves o moderados tal vez no requieran dicha asistencia hospitalaria, aunque también es sabido, que los episodios clínicos más graves parecen estar más relacionados con el riesgo de desarrollo posterior de la EM.

De esta forma los autores concluyen que se vuelve a evidenciar un gradiente latitudinal norte-sur, que esta diferente distribución geográfica de la enfermedad no parece originar diferencias significativas en el número de ingresos por pacientes ni en la duración de la estancia hospitalaria, así como tampoco en diferencias en la severidad de la enfermedad o en “limitaciones” específicas para llevar a cabo estos ingresos así como que, la distribución geográfica de los ingresos por EM está significativamente relacionada con la de la mononucleosis infecciosa, sobre todo en las mujeres, como ya se había demostrado en estudios realizados varias décadas antes y que parecían confirmar que el hecho de haber padecido esta infección por el VEB confería al paciente una mayor predisposición para desarrollar la enfermedad sobre todo cuanto más tardío en el tiempo fuera el primer contacto del sujeto con el virus. Las conocidas diferencias genéticas existentes entre las poblaciones del norte y del sur de Inglaterra no parecen, por sí solas, poder explicar estas diferencias geográficas en la prevalencia de la EM de manera que, como se ha repetido en muchos otros estudios, posiblemente ciertos factores ambientales como la exposición a la luz solar, el mes de nacimiento o los niveles de vitamina D puedan tener su influencia sobre la carga genética del individuo. Como corolario afirman que, al menos considerando las tasas de hospitalización, no existen diferencias significativas en la distribución geográfica de la enfermedad en Inglaterra y que sigue evidenciándose el gradiente latitudinal conocido de incremento de frecuencia de la EM, en ambos hemisferios, al alejarnos del ecuador terrestre.

6.2.4. Países nórdicos

Como hemos señalado anteriormente la producción científica en epidemiología de EM, en estos últimos años, es francamente elevada en Italia, Irlanda y el Reino Unido siendo este un fenómeno similar al que se pone de manifiesto en los países nórdicos, es decir Islandia, Finlandia, Noruega, Suecia y Dinamarca. Por este motivo comentaremos, únicamente, algunos de los estudios más recientes que puedan aportar datos de relevancia a lo ya extensamente comunicado desde hacer varias décadas.

Noruega

R. Midgard publica en 2012 un trabajo sobre incidencia y prevalencia de EM en Noruega, [308]. En este artículo se hace referencia a que los primeros estudios epidemiológicos de EM realizados en Noruega datan de finales de los años 40, correspondientes a un periodo observacional que se extendía desde 1935 a 1948 y arrojaban unos valores, en las tasas de incidencia anual, de 2,7 casos/100.000 habitantes/año, de manera que se identificaron un total de 1.106 pacientes en un conjunto poblacional de 3.123.368 habitantes. Las cifras incidentales más elevadas se encontraron en zonas del interior del país, sobre todo en el sur, donde la población se dedicaba fundamentalmente a la agricultura y a la producción láctea. En estudios posteriores se confirmó esta desigual distribución geográfica de los casos de la enfermedad de manera que continuaba observándose una mayor frecuencia de la misma en las regiones meridionales e interiores frente a las cifras más bajas de latitudes septentrionales. Los autores discutían entonces si algunos factores ambientales, como hábitos dietéticos o nutricionales, podrían explicar estos hallazgos. Desde entonces se han realizado múltiples estudios epidemiológicos en Noruega que muestran un incremento gradual de la incidencia y de la prevalencia, en todo el país, con el paso de los años y, tal como pasa en otras naciones, también en una determinada área geográfica cuando entre varios estudios consecutivos media un lapso de tiempo suficientemente amplio para demostrar esta tendencia incremental en las cifras de la enfermedad. Se había observado como las tasas de incidencia oscilaban entre

0,4 casos/100.000 habitantes/año en Finmark y 1,1 casos/100.000 habitantes/año en Troms, durante el periodo 1935-1948; en 1982 esta tasa alcanzaba 1,9 casos/100.000 habitantes/año y llegó a 4,3 casos/100.000 habitantes/año entre 1989-1992. La población total de las áreas estudiadas pasó de 144.787 habitantes, en 1952, a 224.724 en 1992, incluyendo los aproximadamente 25.000 individuos de origen sami entre los que no se había identificado ningún caso en 1983 pero, 10 años más tarde, se encontraron 3 pacientes descendientes de ambos progenitores de etnia sami y luego otros 3 más en los que únicamente uno de los padres pertenecía a esta raza. Durante los 20 años transcurridos entre 1973 y 1993 la prevalencia, en Troms y Finmark, osciló entre 20,6 casos/100.000 habitantes (1 de enero de 1973), 31,5 casos/100.000 habitantes (1 de enero de 1983) y 73 casos/100.000 habitantes (1 de enero de 1993). Las características demográficas de los pacientes de los dos condados más septentrionales eran comparables a las de otras poblaciones en las que se evidenciaban tasas de prevalencia de hasta 184,5 casos/100.000 habitantes en el grupo de edad de 40 a 49 años y una ratio mujer/hombre de 1,39/1; el 75 % del total de los pacientes tenían una forma clínicamente definida de la enfermedad según los criterios de Poser, [28].

Los autores revisan los sucesivos estudios epidemiológicos que se han realizado desde los años 30 hasta principios del siglo XXI en los condados de *Nordland*, *Nord-Trøndelag*, *Møre* y *Romsdal*, *Sogn* y *Fjordane*, *Hordaland*, *Vest-Agder*, *Vestfold*, *Oppland* y *Oslo* y concluyen que, a lo largo de esas 7–8 décadas, cuando se repiten estos estudios epidemiológicos, se confirman incrementos de prevalencia debidos fundamentalmente al aumento de la esperanza de vida de los pacientes, al igual que ocurre con la población en general y, a un aumento genuino de los casos incidentes, sobre todo en el sexo femenino. De esta manera, los estudios más recientes desarrollados en Noruega muestran cifras de prevalencia e incidencia de 165 casos/100.000 habitantes y 5,9 casos/100.000 habitantes/año, respectivamente.

En Noruega, tal como demuestran varios estudios, [309], no parece existir el gradiente latitudinal norte-sur y las cifras de prevalencia varían aunque no lo hacen de forma lineal de manera que las más elevadas se observan en regiones “medias” del país (condados de Nord

6.2. Otros estudios epidemiológicos

Trøndelag, Sør Trøndelag y Møre og Romsdal) y las más bajas en las zonas occidentales del suroeste (condados de Buskerud, Hordaland y Rogaland) mientras que la región norte (condados de Finnmark, Troms y Nordland) tienen prevalencias similares a las regiones occidentales del país. Sin embargo, estos datos contrastan de manera evidente con lo que ocurre en la vecina Suecia donde sí se demuestra la existencia de este típico gradiente latitudinal de distribución de la enfermedad, [310]. Además, existe poco “impacto” en estas cifras de prevalencia de los posibles ajustes realizados según sexo o grupos de edad lo que corrobora la homogeneidad de la estructura poblacional noruega.

Otra de las posibles explicaciones de este aumento de frecuencia de la enfermedad en Noruega es el marcado cambio que ha experimentado el país después de la 2ª Guerra Mundial, pasando de ser una nación relativamente pobre a un país de destino de emigrantes de otras nacionalidades con un muy bien desarrollado sistema sanitario público y un elevado, en general, status socioeconómico lo que posibilitaría, en último término, un más rápido y correcto diagnóstico de los casos de la enfermedad. Existe otra paradoja además del aparentemente “invertido” factor latitudinal que se manifiesta en este país, y consiste en que, aunque ha cambiado el modo de vida de los habitantes de Noruega, se han modificado sus hábitos dietéticos, ha disminuido el número de fumadores y muchos de sus habitantes viajan a países soleados durante sus meses de invierno consiguiendo así un mayor tiempo de exposición a la radiación ultravioleta de la luz solar, sería lógico pensar que el riesgo de la enfermedad disminuyera progresivamente y, curiosamente en las últimas décadas, ha ocurrido lo contrario, es decir se han identificado más casos que antes de producirse dichos cambios en sus hábitos cotidianos. Para tratar de explicar este fenómeno algunos autores defienden la teoría del cambio en las “proporciones” étnicas de la población noruega a medida que nos dirigimos hacia el norte de manera que cada vez habría, entre la población general, un mayor número de individuos de raza sami entre los que, como ya sabemos, parece existir un elevado grado de “resistencia” al desarrollo de la enfermedad así como también la idea de la existencia de diferencias étnicas y culturales que confieren diferentes grados de adaptación de las poblaciones a la escasa radiación ultravioleta de la luz solar durante los prolongados meses de invierno. Por lo tanto,

está claro que serán necesario nuevos estudios, con tiempos largos de seguimiento de la población, para tratar de encontrar explicaciones más plausibles para estos acontecimientos. En este sentido es fundamental disponer de registros de casos a nivel nacional y de esta manera en Noruega funciona, desde 1998, el Registro Nacional de Pacientes con Esclerosis Múltiple, en el que los neurólogos del país pueden incluir datos clínicos, terapéuticos y epidemiológicos de sus pacientes que puedan considerarse de interés relevante para investigaciones a desarrollar en el futuro.

En 2015 se ha publicado otro interesante estudio realizado en Noruega que estudia la prevalencia de la esclerosis múltiple entre la población inmigrante de este país, [311]. Este trabajo es muy interesante atendiendo al incremento de la inmigración en el país, desde 1970, que ha determinado que, en la actualidad, hasta un 15 % de la población noruega es inmigrante o tiene algún progenitor que lo es. Se toma como día de prevalencia el 1 de enero de 2012 y se consultan, múltiples fuentes de información como el Registro de Esclerosis Múltiple de Oslo, el Registro y Biobanco noruegos de Esclerosis Múltiple, el Registro noruego de pacientes y el Registro noruego de tratamientos, para asegurar la mayor precisión posible en la identificación de los casos. Se recogió información respecto al país de nacimiento de los pacientes, de sus padres y abuelos, el país de procedencia y la fecha de llegada a Noruega. Se consideró primera generación de inmigrantes a aquellos individuos nacidos en el extranjero, y que posteriormente llegaron a Noruega, y cuyos 2 padres y 4 abuelos también hubieran nacido fuera del país. La segunda generación de inmigrantes está formada por individuos nacidos en Noruega, pero descendientes de padres, ambos, y abuelos, los 4, nacidos en otro país. Cuando los padres habían nacido en países diferentes se tomaba como referencia el de origen de la madre. Los individuos se clasificaron en “europeos” y “no europeos” dependiendo de su país de nacimiento. El número estimado de pacientes se calculó para aquellas 15 nacionalidades que tenían, como mínimo, 5 pacientes con diagnóstico de EM.

Se identificaron 10.121 pacientes con EM en la fecha de prevalencia, lo que da lugar a una tasa cruda en el país de 203 casos/100.000 habitantes ya que la población total noruega en esa

6.2. Otros estudios epidemiológicos

fecha era de 4.985.870 habitantes. Del total de los pacientes, 9.885 eran “europeos” (incluyendo a los noruegos) y correspondían a una población total, de este tipo, de 4.653.984 personas lo que origina una tasa de prevalencia de 212 casos/100.000 habitantes; por el contrario, solamente 236 pacientes eran “no europeos”, para una población total de 331.886 habitantes de ese origen lo que da lugar a una tasa de prevalencia de 71 casos/100.000 habitantes. No se evidenciaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la distribución por sexos, pero la edad media de los “no europeos” era 9,5 años inferior a la de los “europeos”. Atendiendo a la clasificación de “primera” o “segunda” generaciones de inmigrantes, se identificaron 497 pacientes (455 (91,5%) pertenecientes a la 1ª generación y 42 (8,5%) a la segunda). Del total de estos 497, 359 (72%) eran “europeos” y 138 (27,8%) “no europeos” lo que genera unas tasas crudas de prevalencia de 111 casos/100.000 habitantes y 42 casos/100.000 habitantes, respectivamente. La distribución por sexos de los inmigrantes variaba entre el 65,2% de mujeres en la población asiática y el 84,2% en la norteamericana. Del total de los pacientes “no europeos” 92 tenían ancestros asiáticos, 22 eran descendientes de africanos, en 19 de ellos los antepasados eran norteamericanos y el resto, 5, tenían padres/abuelos de Oceanía, Centroamérica y Sudamérica. Los inmigrantes de todos los continentes, excepto los procedentes de Norteamérica, tenían tasas de prevalencia ajustadas por sexo y edad inferiores a las de la población de origen noruego. La prevalencia entre los individuos de la primera generación de inmigrantes “europeos” no difería de la de la población general de Noruega. Las tasas más bajas de prevalencia se evidenciaron en los inmigrantes africanos y asiáticos a excepción de los iraníes en los que no había diferencias significativas con la población general. El tiempo medio de residencia en el país variaba entre los 4,3 años de los inmigrantes polacos y los 25,5 años de los daneses. La edad media que tenían los pacientes cuando emigraron hacia Noruega era de 30,2 años, en el caso de los “europeos” y 24,6 años entre los “no europeos”; únicamente 18 pacientes “europeos” (5,7% del total) habían inmigrado a Noruega con menos de 15 años mientras que lo habían hecho, entre los “no europeos” un total de 17 (15,6%). La media del tiempo residido en Noruega, desde la llegada al país y hasta la fecha de prevalencia, fue de 15 años para la población “europea” y 15,9 años entre los “no europeos”.

6. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EUROPA

Estos resultados de las cifras de prevalencia observados entre la población inmigrante parecen reflejar de forma real la prevalencia de la enfermedad en todo el mundo y, tal como se piensa, confirmar que en muchos países “no occidentales” las cifras notificadas son menores a las reales debido, probablemente, a una deficitaria identificación de los casos. Como excepción “llamativa” podemos hacer referencia a las cifras de los iraníes que no difieren en gran medida de las de la población propiamente noruega y alcanzan valores de 162 casos/100.000 habitantes, superiores a las de los iraníes residentes en su propio país, 99 casos/100.000 habitantes, lo que es congruente con los datos facilitados con respecto a los inmigrantes iraníes en Oslo o British Columbia (Canadá) donde las prevalencias son aún más altas, 287 casos/100.000 habitantes y 240 casos/100.000 habitantes, respectivamente. Parece que el tiempo de residencia en el país, después del momento de la inmigración, también puede influir en el riesgo de desarrollar la enfermedad tal como demuestra que los polacos, con un tiempo medio de estancia en Noruega desde su llegada a la fecha de prevalencia, de alrededor de 4 años, tengan las cifras más bajas mientras que los inmigrantes procedentes de Irán, con aproximadamente 20 años de residencia en Noruega desde que llegaron al país y hasta el día de prevalencia, tienen, como ya hemos apuntado, cifras de prevalencia mucho más altas y casi próximas a las de la propia población originaria de Noruega lo que parece apoyar, una vez más, la influencia de los factores ambientales (dieta, infecciones, tabaquismo, exposición a la luz solar, niveles de vitamina D, índice de masa corporal) al actuar sobre la predisposición genética de los individuos determinada por los diferentes alelos HLADR del CMH que podrían desempeñar, como sabemos, un papel “protector” (como ocurriría, posiblemente, entre los asiáticos) o “favorecedor” frente al desarrollo de la enfermedad.

Una posible debilidad del estudio es que el inicio “real” de la enfermedad haya ocurrido antes del momento de la emigración hacia Noruega, aunque el diagnóstico se haya hecho, a posteriori, en este país lo que podría estar actuando como factor confusor al achacar a la propia inmigración el riesgo de la enfermedad cuando realmente no sería así. Otra posible crítica a realizar al estudio es el no haber comparado diferentes aspectos de la enfermedad, como los brotes, la severidad de los mismos, la evolución de la discapacidad o la edad de comienzo de

6.2. Otros estudios epidemiológicos

los síntomas entre los diferentes grupos poblacionales inmigrantes. Por último, como ya hemos repetido en otras ocasiones, puede que la población que emigra no sea representativa del total de la colectividad de su país de origen lo que también podría sesgar parcialmente estos datos.

También en 2015, Grytten y colaboradores, [312], publican un artículo de revisión y actualización de las cifras de incidencia y prevalencia de la EM en Noruega tratando de identificar los patrones temporales de la evolución de la enfermedad en relación con los factores de riesgo de la misma y la propia identificación de los casos. Para ello, el 15 de noviembre de 2014, realizan una búsqueda sistematizada en MEDLINE y PUBMED de aquellas publicaciones relacionadas con “incidencia y prevalencia de la EM en Noruega” y, además, completan la obtención de información a partir de los datos del Registro y Biobanco noruego de EM y del Registro noruego de pacientes a fecha 31 de diciembre de 2013. De esta manera analizan los estudios epidemiológicos realizados desde el primero de todos ellos, publicado en 1952 por Swank y colaboradores, [313], en el que se obtuvieron tasas de incidencia anual de 2,7 casos/100.000 habitantes/año, hasta los realizados en la primera década del año 2000 donde llegaron a notificarse cifras de 8,0 casos/100.000 habitantes/año, en Vest-Agder, el condado más meridional del país, [314], e incluso 10,1 casos/100.000 habitantes/año, durante 2005-2009, en el condado de Nordland, [315]. Este último estudio ofrece resultados “curiosos” porque, a diferencia de otros, notifica cifras muy elevadas de prevalencia de la enfermedad en latitudes muy septentrionales pareciendo contradecir la ya referida con anterioridad “paradoja” de la ausencia de este gradiente norte-sur en Noruega y, por otra parte, aunque evidencia un incremento de las cifras de incidencia en ambos sexos no obtiene diferencias significativas entre hombres y mujeres, tal como sí lo hacen otros trabajos que demuestran que este aumento se da, prácticamente de manera exclusiva, entre las mujeres jóvenes y con formas RR de la EM. Entre los estudios de los años 50 y los más recientes median una gran cantidad de trabajos epidemiológicos realizados en toda la geografía del país que muestran valores intermedios en las cifras de incidencia. Con respecto a la prevalencia hemos de señalar como las cifras alcanzadas siempre son mayores en el sur (150 casos/100.000 habitantes) que en el norte (100 casos/100.000 ha-

bitantes), en el año 2006, y alcanzan, globalmente, valores de 208 casos/100.000 habitantes en 2013 aunque nuevamente se señala la paradójica ausencia, e incluso inversión, del gradiente latitudinal norte-sur que se observa en otros países del hemisferio norte. Una vez más se teoriza sobre la influencia de factores ambientales, cambios en los hábitos dietéticos o del “modo de vida” de la población, como responsables, al menos en parte, de estas variaciones en las cifras de la enfermedad a lo largo de los años. También se evidencia, con el paso de los años, un aumento en la ratio mujer/hombre, a favor del sexo femenino, de manera que si, entre los nacidos entre 1930-1935 era de 1,7/1, alcanzaba cifras de 2,6/1 entre los nacidos durante la década 1970-1979 sin que se demuestre ninguna influencia latitudinal en este hecho y observándose, sobre todo, en las mujeres de menor edad y en las formas EMRR, pero no en las EMPP. Otro de los aspectos al que hacen referencia los autores del estudio es a las diferencias que existen, entre los diferentes grupos poblacionales, y para ello realizan una revisión detallada de los estudios realizados entre poblaciones migrantes, aunque no vamos a detenernos en este aspecto ya que ha quedado suficientemente expuesto en párrafos anteriores según el estudio de Berg-Hansen, [311].

Las conclusiones finales del estudio son que la prevalencia de la EM en Noruega ha aumentado en 10 veces en las 5 últimas décadas, que también se incrementa la ratio mujer/hombre a favor de aquella y que las primeras y segundas generaciones de inmigrantes experimentan un aumento del riesgo de la enfermedad respecto al de sus propios compatriotas cuando están viviendo en sus países de origen. Todo ello sugiere una fuerte influencia de los factores ambientales sobre la predisposición genética del sujeto, sobre todo durante la infancia y la preadolescencia.

El último estudio noruego al que vamos a hacer referencia ha sido publicado muy recientemente, 2016, y consiste en un análisis de las cifras de incidencia y prevalencia, a lo largo de 60 años de seguimiento de la población del condado de Hordaland (59°N-61°N), en el oeste del país, [316]. La población del condado ha pasado de 317.384 habitantes, en 1953, a 490.570 habitantes, en 2013. Desde 2001 a 2009 la población crece un 1 % anual sobre todo a

6.2. Otros estudios epidemiológicos

expensas de los inmigrantes. Es un territorio costero con múltiples fiordos, montañas y valles y aproximadamente la mitad de la población vive en la ciudad de Bergen y el resto distribuida en pequeños pueblos campestres.

Se recogieron datos de pacientes identificados y registrados en estudios previos realizados entre 1953 y 2003 y se estableció como día de prevalencia el 1 de enero de 2013. Los pacientes diagnosticados después de 2003 fueron identificados consultando los archivos del Departamento de Neurología del Hospital Universitario Haukeland de Bergen. Este departamento funciona desde 1953 y es el responsable de la atención neurológica a los residentes de las áreas centrales y norteñas del condado de Hordaland mientras que, debido a cambios administrativos, los habitantes de las zonas sureñas del condado reciben esta asistencia neurológica en el Hospital Haugesund a partir de la última década. Se recogieron, en todos los pacientes, datos de sexo, edad, lugar y año de nacimiento, forma clínica de la enfermedad en su inicio, fecha de inicio de los síntomas y fecha del diagnóstico definitivo; el comienzo de la enfermedad se estableció, como en otros estudios, atendiendo a la fecha de la primera manifestación sintomática y no al momento de realizarse el diagnóstico. Los pacientes que comenzaron con la enfermedad entre 1953 y 2003 se clasificaron según los criterios de Poser, [28], y, a partir de esa fecha, se utilizaron los de McDonald 2011, [73]. El día de prevalencia, 1 de enero de 2013, había 1.035 pacientes con EM viviendo en el área de estudio por lo que la tasa cruda fue de 211,4 casos/100.000 habitantes (270,9 casos/100.000 habitantes entre las mujeres y 151,8 casos/100.000 habitantes entre los hombres); la cifra más alta de prevalencia se observa, en las mujeres, entre los 55-59 años y, en los hombres, entre los 60 y 64 años. Del total de los pacientes, 493 (46,7%) fueron formas clínicamente definidas y 112 (10,8%) formas probables atendiendo a los criterios de Poser; los restantes 430 pacientes (41,5%) fueron formas definidas según criterios de McDonald. En el comienzo de la enfermedad la práctica totalidad de los pacientes, 950 (91,8%) tuvieron una forma EMRR mientras que el curso PP afectó únicamente a 85 pacientes (8,2%). La edad media al comienzo de la enfermedad fue de 31,8 años. El tiempo medio transcurrido entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico pasó de 21 años, entre 1953 y 1957, a 1,3 años, entre 2003-2007 ($p < 0,0001$). De los

pacientes diagnosticados, 142 habían inmigrado a Hordaland durante 2003-2013 y de ellos 112 habían comenzado con síntomas de la enfermedad antes de 2003. La incidencia anual se incrementó significativamente cada periodo transcurrido de 5 años, desde 1,9 casos/100.000 habitantes/año, en 1953-1957, hasta 8,2 casos/100.000 habitantes/año, en 2003-2007, y descendiendo hasta 5,2 casos/100.000 habitantes/año, en 2007-2013. La incidencia aumentó en ambos sexos, aunque, en general, la ratio mujer/hombre en el comienzo de la enfermedad no varió significativamente durante el estudio oscilando entre 1,2/1 y 1,8/1.

La conclusión de los autores es que, a lo largo de los 60 años de seguimiento, se observa un aumento de la prevalencia y que la incidencia se “estabiliza” a partir de 1978. Estas cifras de prevalencia son similares a las notificadas en estudios del Reino Unido, superiores a las de Dinamarca, Suecia o el sureste de Gales y más bajas que las de las islas Orcadas, islas Shetland y la ciudad de Aberdeen, todas ellas geográficamente “próximas” al condado de Hordaland. Otra de las afirmaciones del estudio es que también la incidencia se ha incrementado a lo largo de los años desde 0,2 casos/100.000 habitantes/año en 1935 hasta 6,9 casos/100.000 habitantes/año durante el periodo 1978-1982 manteniéndose estable este valor, alrededor de 7-8 casos/100.000 habitantes/año a partir de esta fecha excepto durante 2003-2007 en que llegaron a alcanzarse valores de 8,5 casos/100.000 habitantes/año. La “estabilidad” referida en las cifras de incidencia es similar a la notificada en otros estudios como en los realizados en el condado de Olmstead (Minnesota, EEUU) y en algunas zonas de Canadá, pero parece ir en contra de la tendencia al descenso que se observa en las islas Feroe, en las Orcadas y en Gotemburgo (Suecia) y del incremento que parece estar evidenciándose en Dinamarca, el sureste de Gales, la Irlanda nororiental y otras poblaciones canadienses. Por lo tanto, a pesar de que la incidencia se ha estabilizado, la prevalencia sigue aumentando lo que traduciría, con toda seguridad, una más precoz identificación de los casos, entre los que se incluirían formas muy leves o “benignas” que, antes de que la población general tuviera un mejor conocimiento de la enfermedad, podrían no ser diagnosticadas, así como también a una mayor supervivencia de los enfermos probablemente favorecida por el uso de tratamientos específicos para modificar el curso evolutivo de la enfermedad lo que también apoya el hecho de que las cifras de

6.2. Otros estudios epidemiológicos

prevalencia más elevadas se estén desplazando hacia pacientes de grupos de edades más avanzadas. Como no, los factores ambientales son tenidos en cuenta por los autores del estudio y entre ellos, como siempre, se hace referencia a cambios alimentarios, a la utilización de filtros solares cutáneos que impiden la acción de la radiación ultravioleta de la luz solar y por tanto el adecuado metabolismo de la vitamina D, a variaciones en la exposición a ciertos factores infecciosos como el VEB así como al hábito tabáquico, factor este último, que al estar disminuyendo en los últimos años debería condicionar, al menos a priori, una disminución de las cifras incidentes de la enfermedad. En base a todo lo expuesto el grupo investigador indica que será necesario continuar estos estudios de seguimiento a largo plazo para tratar de conocer la evolución real de las cifras de incidencia y prevalencia.

Suecia

Otro de los países en los que son abundantes los estudios epidemiológicos en EM es Suecia. Uno de los artículos más recientes e interesantes, por la valoración que hace de la incidencia de la enfermedad atendiendo al conjunto del país, es el publicado en 2014 por Cecilia Ahlgren y colaboradores, [317], en el que los autores estudian la incidencia de la enfermedad, en todo el país, específicamente por sexo y edad, durante los años 2001-2008. El país se extiende entre 59°N y 69°N. La población sueca pasó de 8.909.128 habitantes en 2001 a 9.256.347 en 2008 y el 85 % del total viven en áreas urbanas. La edad media de la población sueca, en 2008, es de 41 años, la tasa de inmigración fue de 11/1000 y la de emigración prácticamente la mitad, 5/1.000 de manera que, a finales de 2008, aproximadamente el 14 % del total de la población sueca había nacido fuera del país, sobre todo en otros países nórdicos o del norte de Europa, 57 % del total, mientras que procedían de países no europeos el 43 % restante. El Registro Nacional Sueco de Pacientes inició su andadura en los años 60 mientras que el Registro Nacional Sueco de EM comenzó a funcionar en 1996; en este último se recogen los números de identificación de los pacientes, su fecha de nacimiento, el sexo, la edad, la fecha de comienzo de los síntomas y la de diagnóstico, la forma clínica y el curso evolutivo de la enfermedad, así como los estudios diagnósticos realizados (RM y LCR, fundamentalmente). Se aplican los criterios

diagnósticos de Poser, [28] y McDonald 2001, [74] y 2005, [75], para clasificar a los pacientes en EM clínicamente definida o posible. El Instituto Sueco de Estadística facilitó los datos poblacionales, según sexo y grupos de edad, de manera anual, desde 1968 a 2008. El periodo de estudio se extendió desde el 1 de enero de 2001 hasta el 31 de diciembre de 2008. Un total de 26.738 pacientes fueron identificados en el Registro Sueco de Pacientes y/o en el Registro Sueco de EM, de ellos 15.265 aparecían solamente en el primero de los registros mientras que los 11.473 restantes únicamente lo hacían en el específico de EM. Todos los pacientes fueron clasificados, según aparecieran exclusivamente en uno u otro registro, en diferentes grupos según cumplieran unas determinadas características con respecto a los datos epidemiológicos de los que se dispusiera en cada uno de ellos. La tasa media anual de incidencia durante el periodo de seguimiento, considerando ambos sexos, fue de 10,2 casos/100.000 habitantes/año (14 casos/100.000 habitantes/año para las mujeres y 6,2 casos/100.000 habitantes/año entre los varones); excepto en el primer año del estudio, 2001, en que la incidencia global y también distribuida por sexos, fue ligeramente inferior, esta cifra se mantuvo estable el resto de los años de seguimiento de la población. La ratio mujer/hombre fue de 2,26/1 sin que se evidenciaran cambios significativos durante todo el periodo del estudio; esta relación disminuyó ligeramente a medida que los grupos poblacionales iban envejeciendo de forma que era de 2,65/1 a los 20 años de edad, 2,56/1 a los 30 y 2,45/1 a los 40 años. El pico máximo de incidencia entre las mujeres se observó hacia los 30 años de edad (29,4 casos/100.000 habitantes/año) y en el caso de los hombres esto ocurrió hacia los 33 años (11,5 casos/100.000 habitantes/año).

Los autores concluyen que, aunque las cifras de incidencia global en Suecia son superiores a las notificadas en otros estudios realizados en el país que arrojan cifras de entre 4,3 casos/100.000 habitantes/año, en Gotemburgo, y 6,4 casos/100.000 habitantes/año, en el condado de Värmland, a lo largo del periodo de seguimiento de la población sueca no han observado cambios ni en la incidencia ni en la relación mujer/hombre como sí parecen demostrar otros estudios que notifican aumentos de los casos de la enfermedad, sobre todo entre mujeres jóvenes y fundamentalmente en formas de EMRR, aunque estas diferencias pueden estribar en diferencias metodológicas de las observaciones con importantes repercusiones en los re-

6.2. Otros estudios epidemiológicos

sultados sobre todo cuando se estudian poblaciones de más de 1.000.000 de personas como ocurre en estudios realizados en Francia, Reino Unido o Dinamarca. Asimismo, la relación entre ambos sexos, que suele ser considerada como un factor más “robusto” que la prevalencia o la incidencia, desde el punto de vista epidemiológico, ya que es menos influenciado por diferentes factores “confusores” sobre todo cuando los individuos se agrupan atendiendo a los años de nacimiento, tampoco permite demostrar cambios significativos ya que desde 1931 hasta 1985 se mantiene prácticamente invariable, alcanzando un valor de 2,62/1, según el año de nacimiento, y de 2,57/1 en base al comienzo de la enfermedad. El corolario de los investigadores es que la incidencia de la EM en Suecia, a nivel nacional, es una de las más elevadas que se han reportado y que, aunque se evidencia un incremento de estas cifras con respecto a otras notificadas previamente en el propio país, no se puede confirmar un aumento en la relación entre ambos sexos, a favor del femenino, como se ha sugerido en otros estudios epidemiológicos realizados en los últimos años.

El estudio que acabamos de analizar tiene como “antecedente” otro publicado, 3 años antes, por el mismo grupo de investigadores en el que el objetivo fundamental era estudiar la prevalencia de la enfermedad y su posible relación con el gradiente latitudinal, también a nivel de la totalidad del país sueco, [310]; dado que este estudio aparece referenciado en el publicado en PLOS ONE en 2014 únicamente realizaremos unas breves consideraciones sobre el mismo. Se utilizaron como fuentes de información el Registro Nacional Sueco de Pacientes y el Registro Sueco de Esclerosis Múltiple, así como el Registro Sueco de Población y se estableció como fecha de prevalencia el 31 de diciembre de 2008. Se calcularon las tasas de prevalencia según sexos y en intervalos de edad de 1 año. La relación entre el riesgo de desarrollar EM y la latitud fue estudiada según un método de regresión logística que incluía a la totalidad de la población del país. De esta forma fueron identificados, en la fecha de prevalencia, 17.485 casos de EM que, atendiendo a la población del país en ese momento, 9.256.347 habitantes, originaron una tasa cruda de prevalencia de 188,9 casos/100.000 habitantes (263,3 casos/100.000 habitantes entre las mujeres y algo menos de la mitad, 113,4 casos/100.000 habitantes, para los hombres). La relación mujer/hombre fue de 2,35/1. La prevalencia aumentaba significativamente

con cada grado de latitud norte alcanzando valores significativos en ambos sexos, 1,5 % entre los hombres ($p = 0,013$) y 1 % en el caso de las mujeres ($p = 0,015$). Según estos resultados los autores concluyen que la prevalencia cruda de la EM en Suecia es, en ese momento, la más alta de las comunicadas a nivel mundial y que se incrementa significativamente, en ambos sexos, con el aumento en la latitud norte.

Otro estudio poblacional sueco, aparecido en 2014, tiene especial interés por el análisis que realiza sobre el riesgo familiar de desarrollar EM, [148]. Los estudios de agregación familiar de la enfermedad tienen, como señalamos en capítulos anteriores, capital importancia para tratar de explicar la posible base genética de la enfermedad sobre la que, con casi total seguridad, actuaran posteriormente diferentes factores ambientales. Es tal el interés que suscita el estudio de las formas familiares de EM que, en el año 2013, O’Gorman realiza un metaanálisis en el que encuentra más de 500 trabajos sobre este tema, [147], aunque los resultados varían considerablemente entre unos y otros y ello se pone en relación, fundamentalmente, con los diseños metodológicos de los mismos y, sobre todo, con la forma de recogida de los datos e identificación de los casos. El Sistema sueco de registro poblacional, según el cual se le asigna a cada individuo un número de identificación en el momento de su nacimiento o cuando llega como inmigrante al país, facilita la realización de este tipo de estudios. Además, en Suecia cuentan con el Registro Multigeneracional en el que aparecen recogidos los datos de los padres, o padres adoptivos, de todos los nacidos en el país desde el año 1932, el Registro Total de Población (al que ya hemos hecho referencia en párrafos previos) y el Registro de Mortalidad en el que se recogen las causas del fallecimiento de cada persona. Asimismo, el país cuenta con uno de los más completos registros de gemelos a nivel mundial en el que aparecen recogidos las fechas de nacimiento, así como la “cigosis” de los 191.911 gemelos nacidos en el país desde el año 1876. La “cigosis” está determinada mediante un cuestionario o con estudios de ADN. Otro registro sueco que proporciona información de gran interés es el de Ingresos Hospitalarios, que contiene datos sobre la fecha de ingreso, la de alta, los diagnósticos principales y hasta ocho diagnósticos secundarios según la Clasificación Internacional de Enfermedades. Por último, a partir de 2002, se estableció el Registro de Atención Primaria de Estocolmo en

6.2. Otros estudios epidemiológicos

el que figuran los datos de las consultas de los pacientes a los centros de atención primaria de la región de Estocolmo.

Se identificaron un total de 28.396 pacientes con EM con una edad media, al comienzo de los síntomas, de 33,7 años. Los pacientes fueron “pareados” con individuos sanos, controles, de similares características por sexo y edad. Cuando se realizaron los estudios oportunos se observó que en el caso de “padres-hijos” la tasa cruda más elevada de riesgo de desarrollo de la enfermedad se daba en las hijas y que, entre hermanos, el máximo riesgo era el de las hermanas de los pacientes con EM. El riesgo máximo, ajustado por edad, también era el de las hermanas de un paciente afectado. En el caso de hermanos de padres diferentes, las hermanastras que tenían una madre común, eran las que tenían el mayor riesgo de desarrollar la enfermedad y, entre los familiares de segundo grado y primos, el riesgo era inferior al 1% excepto en el caso de las tías maternas. Cuando se compararon los grupos de pacientes con los controles sanos se demostró que en ambos grupos la prevalencia era inferior entre los varones. Entre los descendientes de progenitores afectados, las hijas tenían un ligero menor riesgo comparado con los hijos y, en el caso de ser los padres los afectados, el riesgo también era ligeramente superior para las hijas que para los hijos. El riesgo más elevado se daba entre parejas de hermanos frente al de las “madres-hijas” o al de los “padres-hijas” en cuyos casos los riesgos eran menores. En el caso de los primos únicamente se evidenció un riesgo significativo entre las primas por parte de padre.

Se registraron 497 niños adoptados por progenitores afectados por EM y también fueron identificados, como adoptados, 65 hermanos. Entre todos ellos 2 niños y uno de los hermanos estaban afectados lo que no muestra diferencias significativas respecto a los controles. No obstante, el número de adoptados es pequeño lo que resta poder estadístico al análisis. El total de 348 gemelos que fueron identificados en el estudio, 78 eran monocigóticos y 237 dicigóticos de manera que los 33 restantes fueron excluidos del análisis por desconocerse esta característica. Atendiendo a las cifras de prevalencia de la enfermedad en Suecia se habría esperado encontrar 363 gemelos con EM de manera que el hallazgo de 348 permite sugerir que el estudio cubrió aproximadamente un 96% del total poblacional.

En base a los datos expuestos los autores concluyen que el “riesgo” atribuible a los factores ambientales era de 0,64 mientras que alcanzaba el 0,36 el relacionado con las variaciones individuales, es decir, con la carga genética del sujeto. A diferencia de lo notificado en otros estudios en éste sí se encontraron diferencias significativas en el riesgo de transmisión de la enfermedad de padre a hijo comparada con el de la transmisión de madre a hijo mientras que, por el contrario, no se hallaron diferencias significativas en este riesgo de transmisión a las hijas desde la madre o el padre como sí se notificó en esos otros trabajos. Otro hallazgo de este estudio es la imposibilidad de demostrar diferencias significativas en el riesgo de desarrollar la enfermedad entre gemelos dicigóticos frente a otros hermanos, como habían sugerido, pero tampoco demostrado, otros autores, de manera que, al igual que en estos trabajos, parece que este riesgo es menor entre aquel tipo de gemelos que entre hermanos no gemelos. En el estudio parece desecharse la creencia, aparentemente errónea, de que el riesgo relativo de la enfermedad, atendiendo a estos datos de heredabilidad y agregación familiar, se incrementa en el caso de las mujeres y es inferior entre los varones. Tampoco el estudio consigue demostrar, como se menciona en otros trabajos similares, ningún “efecto o influencia maternal” en el riesgo de desarrollo de la enfermedad por parte de la descendencia, aunque sí parece existir un posible “efecto Carter”, al igual que en otras enfermedades “hereditarias” que explicaría las diferencias significativas que existen en los riesgos de transmisión de padre a hijo comparado con el de madre a hijo, así como la baja diferencia entre hijos e hijas de padre o madre afectados. El riesgo para los niños adoptados por parte de progenitores enfermos no difiere con respecto al de los pacientes controles sanos. Finalmente, los autores aseguran que la agregación familiar es aparentemente baja lo que sugeriría la existencia de un escaso número de genes implicados en el desarrollo de la EM y que es probable que la mayoría de los que influyen en la génesis de la enfermedad hayan sido ya identificados en el momento actual.

En 2012 Boström y colaboradores, [296], publican un estudio en el que analizan la distribución de la enfermedad en el país atendiendo a las cifras de incidencia y prevalencia y a su distribución según la relación mujer/hombre atendiendo a la edad de comienzo y la de diagnóstico de la EM utilizando también, como fuentes principales de información, los registros

6.2. Otros estudios epidemiológicos

del Instituto Nacional Sueco de Estadística, del Registro Sueco de Esclerosis Múltiple y del Registro de Población Total Sueca. Se incluyeron a todos aquellos pacientes con diagnóstico de EM que hubieran nacido en Suecia entre 1921 y 1989 aunque el estudio se prolongó hasta el año 2011. Los criterios diagnósticos utilizados fueron variando conforme a las diferentes modificaciones realizadas en 1983, [28], 2001, [74] y 2005, [75]. Se calcularon las tasas de incidencia de la enfermedad ajustadas según sexo y edad y se agruparon en periodos consecutivos de 5 años. Fueron identificados, según datos de noviembre de 2010 del Registro Sueco de EM, 10.807 pacientes, nacidos a partir de 1912 y de ellos 8.834 (6.271 mujeres y 2.563 hombres) lo habían hecho entre 1931 y 1985 (los nacidos antes de 1931 y después de 1985 fueron excluidos del análisis porque su número no era suficientemente significativo). La ratio mujer/hombre tuvo un valor medio de 2,62/1 durante el periodo de estudio y se mantuvo estable durante toda la duración del mismo alcanzando las cifras más elevadas entre los pacientes nacidos entre 1931-1935, 1956-1960 y 1981-1985 con valores de 2,83/1, 2,84/1 y 2,89/1, respectivamente. Las tasas anuales ajustadas por sexo y grupos de edad, atendiendo al comienzo de la enfermedad, fueron incrementándose progresivamente desde 1946-1950 hasta 2001-2005, para ambos sexos (entre las mujeres estas cifras pasaron de 0,14 casos/100.000 habitantes/año a 6,16 casos/100.000 habitantes/año y en los hombres lo hicieron desde 0,06 casos/100.000 habitantes/año hasta 2,57 casos/100.000 habitantes/año) durante la totalidad del periodo de estudio. La tasa media anual de incidencia durante todo el estudio fue de 1,75 casos/100.000 habitantes/año (2,48 casos/100.000 habitantes/año para las mujeres y 1,03 casos/100.000 habitantes/año para los hombres). La media de la relación mujer/hombre durante todo el estudio fue 2,57/1 y, según la edad de inicio de la enfermedad, los valores más elevados se obtuvieron en 1956-1970; no obstante, se puede concluir que se ha mantenido estable alrededor de 2,45/1 y que no ha experimentado cambios significativos a lo largo del tiempo tal como se ha demostrado en otros estudios realizados en el país y a los que ya hemos hecho mención anteriormente.

La conclusiones finales de los autores son que, a diferencia de lo ocurrido en otros países como Canadá en los que se notifican incrementos progresivos de la incidencia a expensas,

fundamentalmente, de un aumento de casos entre las mujeres, en este estudio sueco no se produce este fenómeno tal como ocurre en estudios realizados, casi simultáneamente, en países vecinos como Noruega (condado de Hordaland), a los que también hemos hecho mención en apartados anteriores de este mismo trabajo, en los que incluso se notifica una tendencia al descenso de los valores de esta relación mujer/hombre en detrimento del sexo femenino desde los años 70 hasta 2002. Lo que sí se evidencia en el estudio es un incremento de la incidencia de la enfermedad según el año de inicio de los síntomas, al igual que ocurre en otros muchos estudios, en probable relación con el cambio de los criterios diagnósticos utilizados y la incorporación de la RM de manera rutinaria en este proceso diagnóstico de la enfermedad. El incremento de prevalencia en la relación mujer/hombre según el año de nacimiento entre los pacientes nacidos desde 1976 a 1985 probablemente sea debido al hecho de que las mujeres tienen un comienzo más precoz de la EM; así se observa como la edad media de comienzo de la enfermedad desciende, entre las mujeres, de los 39,0 años, entre 1931-1935, a los 20,9 años, entre 1981-1985 y en el caso de los hombres ocurre algo similar pasando de los 41,2 años a los 21,3 años, durante el mismo periodo de tiempo y esto también parece estar en relación con un más rápido y preciso proceso diagnóstico desde el cambio de los criterios de identificación de los pacientes y la estandarización del uso de la RM como ya hemos apuntado previamente. De esta manera los autores afirman que no se evidencia ningún incremento en la relación mujer/hombre a lo largo del tiempo en la población sueca con EM.

En el año 2014 se publica un estudio cuyos resultados parecen afirmar lo contrario que lo que concluyen los autores del análisis previo, es decir, que sí parece existir un incremento en las cifras de EM a favor del sexo femenino cuando se analiza la relación mujer/hombre. Este estudio es llevado a cabo por Westerlind y colaboradores, [318], que utilizan como fuentes de información los registros suecos de pacientes, de EM y de defunciones. Fueron identificados 28.027 pacientes con EM de los cuales la práctica totalidad, 25.566, habían nacido en Suecia y 19.510 lo habían hecho entre 1931 y 1985. En toda la cohorte de pacientes había 13.321 mujeres y 6.189 hombres lo que constituía una ratio 2,15/1. Esta relación mujer/hombre se incrementaba desde 1,70/1 en los pacientes nacidos en los años 30 hasta 2,67/1 en el ca-

6.2. Otros estudios epidemiológicos

so de los pacientes nacidos en los años 80 aunque, en el caso de los pacientes nacidos entre 1971 y 1975 se observaba una muy ligera disminución de esta relación entre ambos sexos. Con respecto a la primera fecha de hospitalización de los pacientes se observó que, aunque la edad media a la que ocurría este hecho disminuía en ambos sexos al ir estudiando cohortes nacidas en años sucesivos, no había diferencias significativas entre mujeres y hombres. Algo similar ocurría cuando se analizaba el tiempo medio transcurrido entre la edad de comienzo de los síntomas y el momento del diagnóstico de la enfermedad de manera que no se hallaron diferencias entre ambos sexos, pero se confirmó que, en ambos, el tiempo medio de retraso diagnóstico iba disminuyendo progresivamente cuando se estudiaban los grupos poblacionales nacidos en años sucesivos. Para asegurar la significación estadística del incremento de la ratio mujer/hombre a favor del sexo femenino se incluyeron en el análisis, como covariante, la edad media de los grupos poblacionales, en base a su edad de nacimiento, cuando tuvieron su primera inclusión en el Registro Nacional de Pacientes, lo que permitió controlar posibles diferencias existentes a lo largo del siglo. Así se obtuvo un valor de incremento de esta ratio de 0,11 por cada cohorte lo que se consideró estadísticamente significativo ($p = 0,004$) al igual que también lo fue el descenso de la edad media en el momento del comienzo de la enfermedad ($p = 0,01$). El análisis de todos los subgrupos de edad mostró esta misma tendencia o patrón con valores en la relación mujer/hombre que desde 1,64 – 2,02/1 se iban incrementando lentamente, aunque de forma progresiva. Un resultado llamativo, aunque tal vez parcialmente sesgado por el pequeño número de pacientes de ambos sexos recogido durante este periodo, fue el obtenido entre los nacidos durante el quinquenio 1971-1975 donde este incremento de la relación mujer/hombre llegó a alcanzar valores de 4,25/1. La edad media de fallecimiento de los pacientes nacidos en la década de 1930 no varió entre mujeres y hombres, aunque sí se observó una diferencia en la tasa de mortalidad entre ambos sexos de manera que el 69,42% de los varones habían fallecido antes de completar el estudio frente al 54,38% de las mujeres que se habían comportado de manera similar ($p < 0,0001$).

Los autores teorizan sobre los motivos por los que habrían obtenido diferencias con otros estudios suecos en los que no se observaron diferencias, a lo largo del tiempo, en la ratio mu-

jer/hombre y una de las posibles explicaciones que esgrimen es el hecho de que, en esos otros estudios, tal vez no se utilizaron todas las fuentes de información disponibles si no, únicamente, la contenida en el Registro Sueco de EM, y que en este análisis también se recogen datos relativos a ingresos hospitalarios y consultas extrahospitalarias, según constan en el Registro Nacional de Pacientes, para realizar estos cálculos de manera que parece que la cobertura de la población con EM realizada por el Registro Sueco de EM varía respecto a ambos sexos, a lo largo del tiempo, respecto a la información recogida en el otro registro de pacientes del país de manera que, entre los pacientes nacidos en los años 30, únicamente el 18,1% de las mujeres que están recogidas en el Registro Nacional de Pacientes aparecían incluidas en el Registro de EM y algo similar ocurría con el 10,9% de los varones mientras que en los pacientes de las cohortes nacidas posteriormente estos valores iban incrementándose de manera que cada vez iban siendo recogidos en el Registro de EM un mayor número de pacientes, de ambos sexos, de manera que las diferencias entre ambos iban siendo cada vez menores. Otra de las explicaciones es la referida a las cifras de mortalidad que tenían los pacientes nacidos en los años 30, como ya hemos señalado, mayores entre hombres que en el caso del sexo femenino. Los autores demuestran una tendencia incremental media, lineal, en la relación mujer/hombre de aproximadamente 0,11 en cada cohorte ajustada por edad de nacimiento.

Un posible sesgo del estudio sería el que, debido a su mayor supervivencia, hayan participado en el estudio un mayor número de mujeres de edades avanzadas ya que los varones de sus mismos grupos de edad habrían fallecido en una proporción mayor según hemos explicado anteriormente.

Finalmente, los autores tratan de encontrar una posible influencia medioambiental que pueda justificar este aparente incremento mantenido en las cifras de la enfermedad a favor de las mujeres y, entre otras posibilidades, barajan el tabaquismo que tiende a incrementarse en las mujeres frente a los hombres, aunque también es cierto, en los últimos años parece ir disminuyendo progresivamente y de forma equiparable entre ambos sexos de manera que, probablemente exista algún otro factor aún desconocido que influya en estas diferencias. Aunque no se

6.2. Otros estudios epidemiológicos

ha demostrado de forma contundente parece que la incidencia de la enfermedad se incrementa entre mujeres, sobre todo en las de menor edad de comienzo de la enfermedad, y con formas clínicas RR, tal como se notifica en otros estudios.

Por lo tanto, finalmente, la conclusión definitiva del estudio es que la ratio mujer/hombres entre los pacientes suecos con EM se incrementa, sobre todo atendiendo a los pacientes de edades más jóvenes, es decir los nacidos en las últimas décadas del siglo XX, tal como se ha comunicado en otros estudios de países occidentales.

Al igual que en Noruega y otros países, en Suecia también se han realizado estudios epidemiológicos en EM que han prestado una especial atención a las diferentes poblaciones extranjeras residentes en un país que ha recibido, sobre todo a partir de la 2ª Guerra Mundial, una gran cantidad de inmigrantes, de manera que como, ya hemos apuntado anteriormente, en 2008 un 14% de la población sueca es originaria de otros países (940.357 habitantes de un total de 9.256.347). En 2012 se publica un estudio, dirigido por Ahlgren, cuyo objetivo es conocer, a nivel nacional, la prevalencia de la enfermedad en cada uno de los principales grupos poblacionales (atendiendo al número de individuos que lo constituyen) que han emigrado hacia Suecia y compararla con la prevalencia de la EM entre la propia población sueca y la de aquéllos en sus países de nacimiento, [131]. El día de prevalencia se estableció el 31 de diciembre de 2008; en esa fecha un 13,8% de la población sueca procedía de otros países (algo más de la mitad del total era originaria de otros países nórdicos y del norte de Europa y el resto lo era de países no europeos). Durante los años 50 y 60 la mayor parte de los inmigrantes procedían de Finlandia y de países del sur de Europa; en las dos décadas siguientes, años 70 y 80, la mayoría eran de origen sudamericano o de Oriente Medio, en los años 90 también de Oriente Medio y de la antigua Yugoslavia y, en la última década, fundamentalmente, iraquíes. Además, la adopción por parte de parejas suecas de niños procedentes de la India y de Corea también ha favorecido la inmigración hacia el país sobre todo a partir de los años 70. Se utilizan como fuentes de información el Registro Sueco de EM, el Registro Nacional Sueco de Pacientes y se clasifican los pacientes en formas clínicamente definidas y posibles según los

criterios diagnósticos habituales, Poser y McDonald, [28], [74], [75]. De las 91 diferentes nacionalidades de origen identificadas entre los inmigrantes en Suecia únicamente se tuvieron en cuenta para el estudio aquellas que contaban con un número de, al menos, 15.000 individuos. Estos países se clasificaron, atendiendo a las cifras de prevalencia previamente notificadas en diferentes estudios, en zonas de alto riesgo de la enfermedad (Noruega, Dinamarca, Finlandia, Reino Unido, y EEUU), de riesgo intermedio (Turquía, Irán, Iraq, Líbano y Siria) y de bajo riesgo (India, China, Tailandia y Somalia).

En estudios previos se había establecido una tasa cruda de prevalencia, para todo el país, de 188,9 casos/100.000 habitantes, a 31 de diciembre de 2008, correspondiente a 17.485 casos de EM; de éstos, 15.840 habían nacido en Suecia y los 1.645 restantes lo habían hecho en otros 91 países de los cuales únicamente 19 contaban con más de 15.000 representantes en el país escandinavo constituyendo un total de 940.357 personas que fueron las que resultaron objeto del estudio y entre las que se identificaron 1.327 pacientes con EM lo que suponía un 80,7% del total de pacientes con EM residentes en Suecia pero nacidos fuera del propio país en la fecha de prevalencia. De esta manera al calcular la tasa de prevalencia se obtenía un valor de 198,6 casos/100.000 habitantes considerando únicamente a la población autóctona (278,6 casos/100.000 habitantes entre las mujeres y 118,5 casos/100.000 habitantes entre los hombres) con una relación mujer/hombre de 2,36/1 mientras que la tasa de prevalencia de los residentes suecos nacidos fuera del país era significativamente inferior, 128,36 casos/100.000 habitantes. La población nacida en Suecia tenía pues, como hemos señalado, una prevalencia superior a la de la población general del país. De manera general podemos afirmar que los inmigrantes procedentes de países de alto riesgo de la enfermedad tenían prevalencias similares o muy ligeramente superiores a las de la población general sueca mientras que los inmigrantes procedentes de países de riesgos medios o bajos de la enfermedad tenían tasas de prevalencia significativamente inferiores a los de la población general, aunque existieron varias excepciones como los valores obtenidos entre inmigrantes procedentes de zonas de alto riesgo de Finlandia que tuvieron cifras más bajas que las de la población general sueca o los iraníes, que a diferencia de otros inmigrantes procedentes también de Medio Oriente alcanzaron valores

6.2. Otros estudios epidemiológicos

de prevalencia más elevados que los de la población sueca cuando se consideraba en su totalidad; asimismo, la población procedente de la India tuvo una prevalencia relativamente alta en Suecia, y por supuesto mucho más elevada que la de la población india residente en su propio país, mientras que otras poblaciones de Asia y África mantuvieron cifras bajas de EM.

El número de inmigrantes con EM que se identificó, frente al esperado, cuando se conocía la prevalencia de la enfermedad en las poblaciones referidas en sus países de origen, fue más elevado para los inmigrantes de todas las nacionalidades excepto finlandeses, estadounidenses y británicos entre los que las cifras fueron menores de las esperadas mientras que en el caso de los iraníes las cifras fueron hasta el doble de las encontradas entre esta misma población en ciudades de su propio país como Teherán o Isfahán, tal como ya se había notificado en 2007 en un estudio realizado en Gotemburgo; además, como dato curioso, se observó que estas cifras de prevalencia entre los iraníes inmigrantes en Suecia llegaban a ser hasta 4 y 5 veces superiores a las de inmigrantes procedentes de países vecinos como Iraq o Siria sin que pueda evidenciarse una causa definitiva que lo justifique aunque, tal vez, el simple hecho diferencial pueda ser la distinta manera de llevar a cabo la identificación de los casos lo que puede motivar diferencias significativas en los resultados sobre cuando esto ocurre en países donde la enfermedad no es muy frecuente. Las cifras de prevalencia halladas entre los inmigrantes de India e Irán, comparadas con las de otros países próximos tanto de Oriente Medio como de Asia, tal vez sean el reflejo de una diferente carga genética sobre la que actuarían diferentes factores ambientales en el país de destino; curiosamente ambas poblaciones parecen genéticamente “próximas” a la población europea demostrándose una elevada frecuencia del alelo HLA-DRB1*1501 que, como hemos repetido en varias ocasiones, parece incrementar el riesgo de desarrollar la enfermedad y que, sin embargo, es mucho más infrecuente en otras poblaciones asiáticas y de Oriente Medio. Otro dato que apoya esta “similitud” genética es el hecho de que, al igual que entre la población blanca europea y norteamericana, existe aproximadamente un 15 %-20 % de pacientes que tienen algún otro miembro de la familia afectado por la enfermedad, entre la población iraní esta cifra alcanza el 12 %-15 %. Como en otros muchos estudios se recurre a la mención de la posible influencia de los factores ambientales

relacionados con la latitud como la exposición a la radiación ultravioleta de la luz solar con los consiguientes cambios en los niveles plasmáticos de vitamina D, así como otros cambios en los hábitos de vida o en la dieta, para tratar de explicar estas modificaciones en la frecuencia y riesgo de desarrollo de la enfermedad.

Una de las debilidades del estudio es la carencia de datos sobre el origen de los progenitores de los pacientes y de la etnia o raza de los mismos como también lo es el hecho de desconocer cuál es el motivo que originó la migración hacia el país nórdico pudiendo esto constituir un sesgo en el estudio.

Como resumen final los autores concluyen que, en general, la prevalencia de la EM entre los inmigrantes suecos es mayor que la que tienen en su país de origen y similar o ligeramente inferior a los de la población global del país de destino, que los sujetos procedentes de Irán incrementan de forma evidente el riesgo de desarrollo de la enfermedad al llegar a Suecia hasta alcanzar valores tan elevados como los de los propios suecos nacidos en el país nórdico y llegar a duplicar las cifras que presentan cuando residen en su propia nación lo que podría ser debido a su propio *background* genético y a la interacción del mismo con diferentes factores medioambientales.

Uno de los últimos estudios publicados en Suecia respecto a la epidemiología de la EM en este país ha aparecido en 2015 y ha sido conducido por el grupo investigador de Svenningsson, [319]. El objetivo del estudio es determinar la incidencia de la enfermedad durante el periodo 1998-2010 así como la prevalencia a fecha 31 de diciembre de 2005 y el mismo día del año 2010 en el condado de Västerbotten, localizado en la parte meridional del país, latitud 64°N-65°N, y compararlas con las comunicadas en esta misma ubicación en 1988-1997. La población residente, el 31 de diciembre de 2005 es de 257.652 habitantes y, en la misma fecha del año 2010, de 259.286 habitantes según los datos del censo del Instituto de Estadística de Suecia. Se utilizaron como fuentes de información el Registro Sueco de EM y el Registro Nacional Sueco de Pacientes. Como en otros estudios similares los criterios de diagnóstico

6.2. Otros estudios epidemiológicos

que se utilizaron fueron los de Poser, [28] y, a partir de 2002 los de McDonald, [74], [75]. Se consideró como fecha de inicio de la enfermedad la de la aparición de los primeros síntomas sugestivos de la misma.

Durante el periodo de estudio, 1998-2010, se identificaron 201 casos incidentes lo que originó una tasa media anual de incidencia de 6,0 casos/100.000 habitantes/año (8,1 casos/100.000 habitantes/año para las mujeres y 3,9 casos/100.000 habitantes/año para los hombres). La ratio mujer/hombre fue de 2,1/1 frente a 1,8/1 que había sido el resultado en el estudio previo en esta misma ubicación lo que pone de manifiesto la ausencia de un incremento significativamente estadístico ($p = 0,64$) a favor de las mujeres como parece ocurrir en otros estudios y confirma los hallazgos del realizados en este mismo país, de carácter nacional y al que nos hemos referido con anterioridad. La edad media de comienzo de la enfermedad fue de 36 años (34,5 entre las mujeres y 38 entre los hombres). La incidencia anual parece tener una tendencia alcista, respecto al estudio previo, pero sin alcanzar, nuevamente, significación estadística. Del total de los pacientes 172 (86 %) tuvieron un comienzo RR mientras que los 29 restantes (14 %) se comportaron de forma progresiva desde el inicio.

Con respecto a los valores de prevalencia se alcanzó una tasa cruda de 188 casos/100.000 habitantes el día 31 de diciembre de 2005 (256 casos/100.000 habitantes para las mujeres y 121 casos/100.000 habitantes entre los hombres) y de 215 casos/100.000 habitantes el 31 de diciembre de 2010 (299 casos/100.000 habitantes entre las mujeres y 131 casos/100.000 habitantes entre los hombres). Por lo tanto, la prevalencia aumentó, entre 1990 y 2010, de manera significativa ($p = 0,005$). Sin embargo, apenas hubo cambios en la relación mujer/hombre que fue de 2,1/1 en 2005 y de 2,3/1 en 2010.

Los autores llegan a la conclusión de que el área geográfica objeto de estudio, Västerbotten, es una zona de alto riesgo de la enfermedad tal como ya se había apuntado en el estudio previo realizado en la misma zona y de que la prevalencia se incrementa, de forma lineal, desde 1988 hasta 2010 lo cual probablemente es debido a una baja tasa de mortalidad debida a la

enfermedad más que a un aumento real de la incidencia aunque es cierto que parece existir una tendencia al aumento de los casos incidentales con el paso de los años lo que podría ser debido, como se ha repetido en muchos estudios, a una mejor y más precoz capacidad de diagnóstico por parte de los facultativos al implementar el uso de la RM y la modificación de los criterios de diagnóstico de la enfermedad o bien a que la incidencia real, en estudios previos, pudiera haber sido subestimada debido a periodos muy cortos de seguimiento de las poblaciones. Las cifras de incidencia coinciden con las revisiones realizadas a nivel nacional en Suecia, con valores de 6-8 casos/100.000 habitantes/año, y parecen permanecer estables con el paso del tiempo.

Como fortaleza del estudio cabe señalar que el condado de Västerbotten es una zona muy adecuada para realizar este tipo de estudios ya que todos los pacientes dependen de un único centro sanitario, donde asienta el Servicio de Neurología, al que son remitidos todos los pacientes con sospecha o confirmación diagnóstica de EM.

Sin embargo, una debilidad a tener en cuenta sería la posible confusión originada en algunos diagnósticos al haberse ido modificando y actualizando los criterios diagnósticos lo que podría haber dado lugar a una pérdida de casos, en las fases iniciales del estudio, cuando se utilizaban los criterios de Poser y la RM no se aceptaba como un criterio demostrativo de diseminación temporal de la enfermedad, aunque tras realizar una revisión detallada de estos pacientes “antiguos”, de los que se disponía un seguimiento muy prolongado, pudo comprobarse que el error que pudiera estar determinado por este motivo sería prácticamente anecdótico y sin repercusión en los resultados finales; de hecho, al realizar este análisis meticuloso de las historias de estos pacientes de larga evolución, se pudieron incluso identificar algunos casos, pocos, que inicialmente no habían sido diagnosticados de EM. Otra circunstancia a considerar puede ser, como en otros muchos estudios, la no identificación de formas muy benignas de la enfermedad que no solicitan valoración médica especializada.

6.2. Otros estudios epidemiológicos

Como conclusión final del estudio los autores señalan que la prevalencia se ha incrementado en los últimos 20 años hasta alcanzar valores de 215 casos/100.000 habitantes lo que parece relacionado con el incremento de la esperanza de vida de la población general, y de los pacientes con EM, así como con una aparente tendencia al incremento del número de casos, establecido actualmente alrededor de los 7 casos/100.000 habitantes/año, sin que se demuestre un incremento significativo de las diferencias en la relación mujer/hombre.

Dinamarca

Los estudios epidemiológicos en EM en Dinamarca son sobradamente conocidos por su abundancia, calidad y el hecho de estar basados, la gran mayoría de ellos, en los datos recogidos en el Registro Danés de EM, uno de los mejores a nivel mundial en base a sus características estructurales y organizativas, y en el Registro Danés de Tratamiento de EM.

De forma simplista podríamos decir que, en Dinamarca, con una población aproximada de 5,5 millones de habitantes y situada en una latitud 55°N, la incidencia de la enfermedad ha sido monitorizada desde 1950 habiéndose reportado cambios en el seguimiento, desde dicha fecha hasta el año 2000, en el sexo femenino, con respecto a la edad de inicio de la enfermedad, habiendo llegado incluso a doblarse mientras que en el caso de los hombres este valor ha permanecido estable. En las mujeres este incremento de la incidencia se ha evidenciado en todos los grupos de edad, excepto entre las adolescentes, y donde ha sido más manifiesto es en el grupo de edad alrededor de los 40 años de edad. La ratio mujer/hombre también se ha incrementado, en favor de las mujeres, sobre todo en la segunda mitad del siglo XX, [48].

Un claro ejemplo de la importancia de estos registros daneses de la enfermedad queda reflejado es el artículo de 2015 de Koch-Henriksen, [320], en el que se analizan los dos registros, de carácter nacional, existentes en el país. El más antiguo de ellos es el Registro Danés de EM cuya labor es la estimación de la incidencia, la prevalencia, así como la supervivencia de los pacientes con EM tratando de identificar aquellos posibles factores a los que se encuentra

expuesto el individuo y que podrían conferirle un aumento en el riesgo de desarrollo de la enfermedad tratando así de evitarlos o controlarlos de manera oportuna. Más reciente es el Registro Danés del Tratamiento de la EM en el que se hace un seguimiento evolutivo de todos los pacientes que, desde 1996, reciben un DMT.

El *Registro Danés de EM* se estableció en 1956, aunque la identificación prospectiva de casos había comenzado ya en 1948 de manera que en 1949 se estimaba que la prevalencia de la enfermedad, a nivel nacional, era de 85 casos/100.000 habitantes, [321]. Los datos del registro se obtienen de los Servicios de Neurología de los hospitales daneses y de los Hospitales de rehabilitación de pacientes con EM. Este registro está ligado a otros, de ámbito nacional, como el Registro Danés de Pacientes, el Registro Danés de Tratamiento de la EM y el Registro Civil Danés para mantener permanente actualizados los datos de los enfermos, así como los de la población general del país. A través de este registro se monitoriza, de forma continuada, desde 1948, la incidencia de la EM en el país habiéndose comprobado que, salvo un muy ligero y transitorio descenso de la misma, alrededor de 1965, existe un incremento gradual en las mujeres que no se ha podido demostrar entre los hombres. De esta manera se observa que la ratio mujer/hombre ha pasado de 1,3/1 entre 1950 y 1959 a 2,2/1 en el periodo 1990-1999 y que la tasa estandarizada de prevalencia ha variado desde 59 casos/100.000 habitantes en 1950 a 155 casos/100.000 habitantes en 2005. Tras actualizar los datos del registro con los extraídos del Registro Nacional de Pacientes y los obtenidos en el Registro Danés de Tratamiento de la EM, en 2013 se estima que hay alrededor de 25.000 pacientes en todo el país lo que origina una tasa cruda de prevalencia de 232 casos/100.000 habitantes. La media anual de nuevos casos que son diagnosticados de EM durante el periodo 2000-2009 fue de 492 mientras que son 412 los que comienzan, de media, con síntomas de la enfermedad en cada año de este periodo. Hemos de señalar que este registro no está diseñado para realizar un seguimiento evolutivo de los pacientes, aunque el desenlace final del enfermo, es decir la causa de la muerte, podemos obtenerla consultando el Registro Civil Danés y el Registro de Defunciones.

6.2. Otros estudios epidemiológicos

Como hemos señalado este Registro Danés de EM se ha utilizado como principal fuente de información para realizar múltiples estudios epidemiológicos de la enfermedad como son los que valoran la relación de la misma con eventos infecciosos (mononucleosis), predisposición genética (HLA-DRB1*15), actividad laboral, enfermedades autoinmunes, tumores, IMC, estatus socioeconómico, embarazos/partos, agregación familiar, utilización de fármacos (penicilina, ácido valproico) o incluso con el uso de teléfonos móviles o la proximidad del lugar de residencia de los pacientes a líneas de alta tensión eléctrica, entre otros.

Con respecto al Registro Danés de Tratamiento de la EM, establecido en 1996, hemos de señalar que contiene información clínica de los pacientes, de sus tratamientos, evolución clínica de la enfermedad, tasas de brotes, progresión de la discapacidad (EDSS) y efectos adversos de los fármacos que reciben los enfermos lo que permite también, a las autoridades sanitarias, conocer y monitorizar la “calidad” real de estas terapias farmacológicas. En el momento de la publicación del estudio más de 8.400 pacientes han sido incluidos en este registro y sus datos se actualizan de manera periódica estando los pacientes perfectamente informados de la utilización, con fines de investigación epidemiológica y estadística, de sus datos clínicos de forma ajustada a las leyes vigentes en el país de respeto a la protección de datos y secreto profesional.

La conclusión de los autores es que estos registros daneses tienen la ventaja de proporcionar datos que son prácticamente un reflejo exacto de la población estudiada, aunque es evidente que precisan estar ligados a los datos de otros registros, como los de población total del país y a los de las causas de defunción o del sistema de estadística nacional, para un adecuado aprovechamiento de la información que contienen pues, de lo contrario, los resultados de los estudios podrían ser contradictorios y estar sesgados como ocurre en otros trabajos similares en los que no se han obviado estos, u otros, errores metodológicos.

En páginas anteriores de este trabajo hemos hecho referencia a la posible aparición de un *cluster* de la enfermedad en las *Faroe Islands* después de que fueran ocupadas por tropas británicas en la Segunda Guerra Mundial ya que hasta 1943 no se había identificado ningún caso

de nativos de las islas que hubieran tenido síntomas de la enfermedad y, en esa fecha, curiosamente, se evidenciaron, prácticamente de manera simultánea, 21 casos de EM y, en años sucesivos, parece que también se notificaron otros 3 posibles “acúmulos epidémicos” en el archipiélago. De esta manera se piensa que la enfermedad fue introducida en las islas por las tropas británicas y se hipotetiza sobre una posible causa infecciosa para justificar lo ocurrido haciéndose referencia al virus del moquillo canino (*canine distemper virus*), como sospechoso de este fenómeno ya que no se encontraron otras diferencias entre las poblaciones afectadas y los sujetos sanos, excepto la proximidad o lejanía a los lugares de asentamiento de estas tropas británicas cuando llegaron a las islas, al analizar aspectos como nivel educacional, ocupación laboral, tipo de agua ingerida, condiciones sanitarias o características de los materiales de construcción de sus viviendas.

Sin embargo, la teoría del virus del moquillo canino parece no confirmarse según datos notificados por Wallin y colaboradores en su estudio, publicado en 2010, con respecto a diferentes enfermedades de notificación obligatoria en el archipiélago, [322], todas las cuales son de origen infeccioso, excepto el delirium tremens, y excluyendo la tuberculosis cuya declaración se realiza de manera independiente a estas otras 27-35 enfermedades de las que varía el número con el paso de los años dependiendo de las indicaciones de las instituciones sanitarias danesas de las que dependen, en último término, las islas objeto de estudio. Asimismo, los autores analizan la posible influencia, en la génesis de este *cluster* de la enfermedad en las islas, de otros posibles agentes infecciosos como algunas cepas de virus herpes, enterovirus, *Campylobacter*, VEB, etc. y, tras múltiples estudios analíticos, serológicos e incluso veterinarios, parecen decantarse por la posibilidad de que este último agente, el VEB, sea el que tiene una mayor posibilidad de haber sido el responsable de este incremento súbito del número de casos entre los habitantes de las islas aunque, obviamente, no pueden concluirlo con total certeza apuntando también la posibilidad de que haya sido un patógeno gastrointestinal el que haya podido activar los mecanismos inmunológicos que posteriormente han desencadenado la enfermedad de manera que serán necesarios nuevos estudios al respecto, en otros grupos poblacionales, para tratar de confirmar o desechar estas teorías.

6.2. Otros estudios epidemiológicos

También en 2010, Joensen y su equipo investigador, [95], publican un estudio de incidencia de la EM en las *Faroe Islands* durante el periodo 1986-2007. Los autores consideran estas islas un territorio muy adecuado para este tipo de estudios por varios motivos como el elevado número de uniones consanguíneas que se dan entre sus habitantes, la aparente similitud de su *background* genético con el de los islandeses (y, en el caso específico de los varones, con los noruegos debido a la población vikinga de origen en ese país que habitó estas islas, mientras que las mujeres, curiosamente, tienen más frecuentemente ancestros británicos), así como otras diferencias genéticas con algunas poblaciones de origen caucásico, y por su población total, alrededor de los 48.000 habitantes fácilmente abordable en análisis epidemiológicos. En el estudio se recuerda como durante los años 1940-1984 únicamente se evidenciaron 41 casos de EM, todos ellos después de 1943, tras el ya mencionado anteriormente asentamiento de las tropas británicas en las islas.

Hasta el año 1986 no hubo un neurólogo en las islas que dedicase una atención integral y continuada a las patologías específicas de esta especialidad y el primer equipo de RM no estuvo disponible hasta el año 2000.

El periodo de búsqueda prospectiva de casos se desarrolló desde el 1 de julio de 1986 hasta el 30 de junio de 2007. Se analizaron, cuando estaban disponibles, los resultados de los estudios de RM, potenciales evocados y LCR. Se utilizaron como criterios diagnósticos los de Poser, [28] y los de McDonald 2001, [74]. Durante el periodo de estudio se identificaron 43 casos de EM (26 mujeres y 17 hombres) lo que origina, en relación con la población total de las islas, una tasa media anual de incidencia de 4,5 casos/100.000 habitantes/año (4,9 casos/100.000 habitantes/año entre las mujeres y 3,3 casos/100.000 habitantes/año en el caso de los hombres). Del total de los pacientes 36 tuvieron un debut clínico RR. De estos 36 pacientes, 27 cumplían criterios de Poser para EM clínicamente definida, 6 lo hacían para EM definida “con apoyo de laboratorio” y 3 más cumplían criterios diagnósticos de McDonald. Respecto a los 7 pacientes que cursaron de forma PP desde el inicio, 6 tenían una forma clínicamente definida y únicamente 1 era una posible EMPP. Tenían BOC o síntesis intratecal

de IgG un total de 38 pacientes y, entre ellos, 36 tenían una RM compatible y 26 mostraban alteraciones en los PEV; un único paciente, con una forma clínicamente definida de la enfermedad, tenía RM y LCR normales, pero había tenido una neuritis óptica inicialmente y, un año más tarde una paraparesia y mostraba alteraciones en los potenciales evocados por lo que inicialmente se consideró un caso de NMO pero, en el seguimiento posterior, tuvo otros síntomas típicos de brotes de actividad clínica de EM y fue reasignado a esta cohorte de pacientes. La edad media de comienzo de los síntomas fue de 36 años. Del total de los pacientes con EMPP, 7, 5 de ellos tenían alterados los PEV y los 2 que tenían normales estos potenciales tenían presencia de IgG en el LCR. No se observó ningún *cluster* a lo largo de todo el periodo de estudio de manera que 2 pacientes comenzaron con los síntomas antes del 1 de julio de 1986, 22 debutaron clínicamente entre el 1 de julio de 1986 y el 31 de diciembre de 1996 y los restantes 19 lo hicieron entre el 1 de enero de 1997 y el 1 de julio de 2007.

Los resultados muestran que la incidencia de la enfermedad entre 1986 y 2007 se ha doblado con respecto a 1940-1986 (tasa de incidencia media anual de 2,7 casos/100.000 habitantes/año) aunque en 1945 hubo una tasa de incidencia de 10,5 casos/100.000 habitantes/año. Las cifras de incidencia evidenciadas durante 1986-2007 son similares a las encontradas en Islandia (2,5 casos/100.000 habitantes/año, en 1930 y 4,1 casos/100.000 habitantes/año durante 1975-2000) donde su población, como hemos señalado previamente, parece compartir ciertas características genéticas con los habitantes de las Islas Feroe. Parece que en el caso de Islandia se relaciona este incremento incidental directamente con una mejor identificación de los casos desde la utilización sistemática de la RM y la actualización periódica de los criterios diagnósticos. Estas cifras de incidencia en las *Faroe Islands*, 4,5 casos/100.000 habitantes/año, durante 1986-2007, son similares a las notificadas en Dinamarca entre 1980-1985 (3,5 casos/100.000 habitantes/año), a las halladas en el condado sueco de Västernorrland (5,5 casos/100.000 habitantes/año) entre 1988 y 1997 y en Uusima, Finlandia (5,1 casos/100.000 habitantes/año) desde 1987 hasta 1993 así como también en el condado noruego de Hordaland, localizado en una latitud idéntica a las islas Feroe, donde la incidencia encontrada entre 1978-1982 es prácticamente idéntica (4,7 casos/100.000 habitantes/año).

6.2. Otros estudios epidemiológicos

Sin embargo, en otros estudios llevados a cabo en Finlandia y Noruega se han notificado cifras de incidencia considerablemente más altas, 11,6 casos/100.000 habitantes/año y 8,7 casos/100.000 habitantes/año respectivamente, que las encontradas durante estos años de seguimiento en el archipiélago danés.

Las conclusiones de los autores son que las diferencias en los hábitos alimenticios de los habitantes de estas islas, sobre todo en relación con la forma de preservar las carnes y pescados que serán consumidos, no parecen ser una causa que pueda influir en modificar el riesgo de desarrollar en la enfermedad en estos individuos ya que, como hemos señalado, tiene cifras incidentales prácticamente similares. Tampoco parece serlo el relativamente elevado número de uniones endogámicas que se dan entre sus pobladores, a diferencia de lo que ocurre en el resto de países escandinavos, habiendo sido confirmada esta misma afirmación en un estudio publicado en 2015, [323], tras haber estudiado 57 sujetos (29 casos y 28 controles) de las islas entre los que no se encontraron diferencias significativas una vez analizados los estudios genéticos de ambos grupos aunque los autores inciden en la necesidad de realizar estudios conjuntos con otras poblaciones, como los de las Islas Orcadas y las Shetland, que por sus similares características con las Feroe también tienen un grado elevado de endogamia pudiendo, de esta manera, al integrar todos los resultados de unos y otros estudios incrementar el poder estadístico de los hallazgos globales.

Tampoco se notificaron “brotes epidémicos” o *clusters* de la enfermedad y las incidencias, 4,5 casos//100.000 habitantes/año fueron equiparables a las notificadas por Kurtzke en 1986, 3,9 casos/100.000 habitantes/año, [94]. De esta manera el equipo investigador afirma que las Islas Feroe son un territorio con alto riesgo de desarrollo de la enfermedad en el que es esperable que, cada año, aparezcan entre 2 y 3 nuevos casos de EM.

Islandia

En Islandia existen descripciones de casos altamente sugestivos de EM ya desde el siglo XIII, tal como aparecen documentados en la literatura. En este país se realizan los primeros

estudios epidemiológicos de EM en los años 50-60, en los que se reporta una tasa de incidencia de 1,94 casos/100.000 habitantes/año, [324], y, posteriormente, durante el periodo 1981-1990 se repiten estos análisis poniéndose de manifiesto un franco incremento de estas cifras que alcanzan valores de 4,98-5,28 casos/100.000 habitantes/año, [325]. En 2011 Eliasdottir y colaboradores, [326], publican su estudio sobre la incidencia de la EM en el país, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2007. Islandia (64°N-66°N) tiene durante el periodo de estudio, una población de 296.835 habitantes de los que aproximadamente el 62 % residen en el área de la capital, Reikiavik. El sistema sanitario está bien desarrollado y es fácilmente accesible para toda la población de forma que existen un único Servicio de Neurología en el que, durante el periodo de estudio, han trabajado por término medio unos 17 neurólogos, lo que supone una ratio de 6 especialistas por cada 100.000 habitantes, y tres Servicios de Radiología con unidades de RM. Se incluyeron los pacientes que cumplieran criterios diagnósticos de EM clínicamente definida, atendiendo a la existencia de un segundo brote de la enfermedad, o de primaria progresiva, según las indicaciones de Poser, [28], de manera que se excluyeron los pacientes que hubieran tenido un único episodio clínico sugestivo de enfermedad desmielinizantes (CIS). Las fuentes de información utilizadas fueron los registros del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Landspítali, de la totalidad de los neurólogos que ejercían su labor asistencial en la isla, de pequeños centros sanitarios y hospitales dedicados a rehabilitación, así como de los resultados de estudios de RM y PEV realizados a pacientes con sospecha de enfermedad desmielinizante y de todos aquellos pacientes que hubieran tenido una aprobación oficial para recibir tratamiento con Interferón beta, Acetato de Glatiramero o Natalizumab y que se encuentran almacenados en un sistema de archivo centralizado dado que requieren, al igual que en otros países, la supervisión de una agencia sanitaria nacional. Se recogieron datos respecto al sexo de los pacientes, edad en el momento del comienzo de los síntomas y cuando se realizó el diagnóstico definitivo, así como los resultados de los estudios complementarios realizados para el mismo.

Fueron identificados 136 pacientes (102 mujeres y 34 hombres lo que constituye un 75 % y 25 % del total, respectivamente) la mayoría de los cuales, 126 (93 %) tenían una forma RR

6.2. Otros estudios epidemiológicos

en el momento del diagnóstico y el resto, 10 (7%), una forma PP desde el momento del comienzo de la enfermedad mientras que ninguno de ellos se comportaba de manera SP. Todos los pacientes habían nacido en Islandia excepto uno de ellos que era de origen danés. La tasa media anual de incidencia fue de 7,6 /100.000 habitantes/año, aunque se elevaba hasta 8,2 casos/100.000 habitantes/año cuando se realizaban los ajustes oportunos en base a la población total de raza blanca de la isla según el censo del año 2000. La máxima incidencia se observaba entre los 30 y 34 años entre los hombres y alrededor de los 39 años en el caso de las mujeres; hubo 2 casos que fueron diagnosticados después de los 70 años de edad. La edad media de los pacientes al comienzo de la enfermedad era de 32 años (30,7 años entre las mujeres y 35,8 años en el caso de los hombres) y en el momento del diagnóstico era de 36,3 años (35,7 años en el sexo femenino y 38,3 años en el masculino). Todos los pacientes, excepto 1, tenían realizada una RM en el momento del diagnóstico y de ellos 83 (61 %) cumplían todos los criterios diagnósticos de Barkhof, [327]. La única paciente que no tenía hecha una RM en el momento del diagnóstico era una mujer de 73 años de edad con síntomas típicos de EM y presencia de BOC en el LCR. Otro paciente tenía una RM normal en el momento de ser realizado el diagnóstico. De los 135 pacientes a los que se les hizo RM, 94 (70 %) tenían estudio craneal y medular. Se realizó estudio de LCR en 106 de los 136 pacientes, es decir en un 78 % del total, y aparecieron BOC en 80 pacientes, lo que supone un 75 % de todos los pacientes a los que se les realizó esta determinación. Los PEV se practicaron en 92 pacientes (68 % del total) y aparecieron alterados en 42 de ellos (43 % de los pacientes a los que se les realizó este estudio).

Los autores concluyen que sus hallazgos muestran valores de incidencia similares a los notificados en otros países del norte de Europa como Noruega o Finlandia y también de América del Norte como los desarrollados en EEUU y Canadá y, aunque en algunos de los casos pueden existir ligeras diferencias esto podría ser debido a que en otros estudios se incluyen no solamente los casos clínicamente definidos si no, también las formas “posibles” de la enfermedad. Como en otros muchos estudios los investigadores plantean la posibilidad de que el incremento en las cifras de incidencia que encuentran en su estudio, con respecto al realizado

en Islandia unos años antes, pueden ser debidas a una mejor y más rápida identificación de los casos desde el comienzo sistemático del uso de la RM y, aunque los criterios diagnósticos de McDonald, [74], aparecieron durante el periodo de realización del estudio, únicamente se consideraron los establecidos por Poser en 1983 para tratar de minimizar posibles sesgos como el que constituiría el incluir pacientes con un único episodio clínico de apariencia desmielinizante dada la dificultad que, en muchas ocasiones, entraña el hecho de establecer la fecha exacta en la que ha ocurrido este primer “brote” de manera que se esperó a tener un segundo evento sintomático para llevar a cabo la confirmación diagnóstica definitiva. El 75 % del total de los pacientes eran mujeres frente al 58 % que se había notificado entre 1956-1965 y el 69 % que se comunicó entre 1986-1990 de manera que este aparente incremento de la ratio mujer/hombre a favor del sexo femenino también es similar al que se identifica en otros estudios similares.

Otro estudio realizado en Islandia fue el llevado a cabo por el equipo de Sveinbjornsdottiry, publicado en 2014, [102], en el que se realiza una revisión epidemiológica de la EM en el país durante la totalidad del siglo XX, esto es, desde el año 1900 hasta el año 2000. La población de la isla es una mezcla de origen caucasiiano, celta y nórdico y se ha incrementado desde 84.528 habitantes, en 1900, hasta 279.049 en 2000. Apenas ha habido inmigración hasta los años 90 de manera que, en el año 2000, según los datos del censo del país, un 2,5 % del total de los habitantes del país eran inmigrantes. En esa misma fecha la esperanza de vida media de las mujeres es de 83,7 años y la de los hombres de 79,7 años. El país tenía únicamente 4 neurólogos en 1970 mientras que en el año 2000 este número se había incrementado hasta alcanzar una cifra de 18 y existe disponibilidad de realizar RM desde el año 1990. La cohorte de estudio estaba constituida por todos los pacientes islandeses diagnosticados de EM entre 1900 y 2000. Los apacientes fueron clasificados en 2 grupos:

- 1) pacientes identificados, de manera retrospectiva, antes de 1955, de manera que de muchos de ellos fue necesario revisar, a parte de sus historiales médicos, sus certificados de defunción e incluso entrevistarse con algunos familiares que pudieran facilitar datos concretos.
- 2) seguimiento periódico, a partir de 1955, de aquellos pacientes previamente hallados de manera retrospectiva, e identificación prospectiva, a partir de esta fecha, de nuevos casos

6.2. Otros estudios epidemiológicos

de la enfermedad para lo que también se contó con el apoyo de la Sociedad Islandesa de EM.

Se utilizaron los criterios de 1983, [28], de manera retrospectiva, para el diagnóstico de pacientes anterior a 1984 y, de forma prospectiva, para los diagnosticados entre 1984 y 2000. Para el cálculo de las cifras de incidencia y prevalencia se agruparon a los pacientes en intervalos de 10 años consecutivos y se estimó la fecha de inicio de los síntomas, y no la de diagnóstico, para considerar el comienzo de la enfermedad y así tratar de minimizar el sesgo que podría suponer el retraso diagnóstico de unos pacientes a otros dependiendo de las décadas del estudio.

Se identificaron un total de 529 pacientes (356 mujeres y 173 hombres) de los cuales el 74,5% tenían una EMRR en el comienzo de la enfermedad, un 15,7% eran formas Progresiva Recurrente (PR) y el 9,6% restante correspondía a individuos con EMPP. Las cifras de prevalencia pasaron de 0 casos/100.000 habitantes, durante 1900-1912 (ya que antes de 1920 no se identificó ningún paciente en Islandia con EM), a 1,88 casos/100.000 habitantes, en los años 30, y finalmente llegaron a valores de 123,63 casos/100.000 habitantes a finales de 1999. Cuando se realizaba un ajuste de las cifras de prevalencia en base a la fecha de comienzo de la enfermedad y no al momento del diagnóstico, para minimizar como hemos señalado el sesgo que este lapso de tiempo entre una y otra fecha pudiera determinar, se obtuvieron tasas de prevalencia superiores a las tasas crudas atendiendo a la fecha del diagnóstico. Esta demora diagnóstica, a partir de 1950, fue aproximadamente de unos 6,4 años y se mantuvo estable en los últimos 30 años del siglo XX.

Con respecto a la incidencia hay que señalar que únicamente 3 casos tuvieron comienzo sintomático entre 1900 y 1909. A lo largo del siglo la incidencia se fue incrementando, de manera significativa, para ambos sexos, aunque parece que este aumento fue ligeramente superior en el sexo femenino que en el masculino (factor incremental anual de 1,82 y 1,01, respectivamente). La edad de comienzo de la enfermedad osciló entre los 9 y los 67 años y únicamente un 3% del total de la cohorte de pacientes comenzó con la enfermedad por encima de los 50 años

de edad. La edad media de comienzo, entre los hombres, pasó de 14 a 32 años y en el caso de las mujeres aumentó de los 18 a los 30 años y este incremento fue más evidente antes de 1950 que desde esa fecha hasta 2000 ya que, en este último periodo, esta edad media de inicio de la enfermedad pasó de 27,8 años a 30,7 años, para ambos sexos (28,6 años a 32,2 años para los hombres y 27,0 años a 30,1 años entre las mujeres). La ratio mujer/hombre se mantuvo alrededor de 2,04/1 y, salvo con muy pequeñas variaciones, puede demostrarse que no se evidencia, en relación con el año de nacimiento de los pacientes, un incremento significativo de esta relación debida a un incremento incidental entre las mujeres. Considerando los niños y adolescentes (comienzo de la enfermedad antes de los 17 años de edad), se identificaron 51 casos, de los 529 totales, lo que supone un 9,6% y, de ellos, aproximadamente el 60% fueron diagnosticados después de 1960. La edad media de comienzo en este grupo de población fue de 14,7 años y la ratio mujer/hombre de 3,25/1 durante todo el periodo de duración del estudio.

Las conclusiones de los autores es que los resultados muestran cifras incrementales de incidencia y prevalencia a lo largo del siglo y que las tasas de prevalencia llegan a duplicar a las estimadas a nivel europeo y tratan de explicar este fenómeno, como en otros muchos trabajos, en base a una mejor y más rápida identificación de los casos (gracias al uso de la RM y, en este caso concreto, al aumento del número de neurólogos existentes en el país), al alargamiento de la esperanza de vida de estos pacientes, y de la población general, y al aumento en la identificación de casos en pacientes de edades más avanzadas estando relacionado este último aspecto con el aumento de la edad media de comienzo de la enfermedad, al ir transcurriendo los años, sobre todo entre los varones. Las cifras de prevalencia son 2-3 veces mayores entre las mujeres y el aumento de la incidencia es significativo en ambos sexos y esta tendencia parece continuar durante los primeros años del siglo XXI tal como hemos señalado en el estudio de 2011 de Eliasdottir, [326], que hemos analizado anteriormente en el que se reportan incidencias de 7,6 casos/100.000 habitantes/año durante 2002-2007. No se evidencian “brotes epidémicos” de la enfermedad en territorio islandés, después de la 2ª Guerra Mundial, como ocurrió en otras localizaciones, en aparente relación con la ocupación de la isla por tropas británicas y

6.2. Otros estudios epidemiológicos

estadounidenses. A pesar de que los primeros pobladores de Islandia son de origen nórdico y celta la prevalencia de la enfermedad en este país es inferior a la que se encuentra en otros países del norte de Europa, como las Islas Británicas o las *Faroe Islands*, donde la mayoría de la población tiene estos mismos ancestros sin que se haya podido encontrar una causa que explique este hecho de forma definitiva de manera que, otra vez más, se recurre al posible influjo de factores medioambientales como la exposición a la radiación solar, los niveles de vitamina D o algunos hábitos alimentarios como el consumo de pescado que, aunque relativamente elevado en Islandia, ha ido decreciendo con el paso de los años y sobre todo en las últimas décadas del siglo XX al igual que la costumbre de administrarles a los niños en edad escolar suplementos de vitamina A y vitamina D tal como se hacía desde los años 30 y que se mantuvo hasta mediados de la década de los 70. Las cifras de la relación mujer/hombre se mantienen, como ya hemos señalado, prácticamente estables, alrededor de 2,04/1, similares a los de otros países nórdicos y sin evidencia de incremento significativo a favor de la incidencia entre las mujeres como parecen apuntar otros estudios. Un hecho sorprendente es que la demora media en el diagnóstico de la enfermedad se haya mantenido constante, aproximadamente 6,4 años, a pesar del incremento del número de neurólogos de la isla y del número de equipos de RM disponibles de manera que los autores piensan que tal vez la prevalencia de formas “benignas” de la enfermedad en el país sea relativamente elevada y pueda justificar este prolongado tiempo de retraso en el diagnóstico definitivo. La mayor parte de casos “infantiles” suelen diagnosticarse en los primeros años de la adolescencia y no representan más que el 9,4% del total de los pacientes con EM en Islandia. Como dato final inciden en que, posiblemente, un aumento real en las cifras de incidencia de la enfermedad sea responsable, al menos en parte, del incremento de las tasas de prevalencia.

Finlandia

Para completar el análisis epidemiológico de la EM en los países nórdicos haremos referencia a varios de los estudios realizados en Finlandia.

En 2012 se publica un trabajo en el que se aborda la tan controvertida cuestión del incremento de la enfermedad entre las mujeres con respecto al sexo masculino, [328]. Los autores basan su análisis en los datos de un trabajo desarrollado en el país entre 2000 y 2004 que analizaba las cohortes de pacientes de tres regiones del sur y el oeste de Finlandia y que habían sido estudiadas desde 1979 hasta 1993 y, según el cual, la prevalencia de la enfermedad, en estas zonas del país, era una de las más altas del mundo, oscilando entre 100-200 casos/100.000 habitantes, aunque se evidenciaban variaciones considerables entre las cifras entre unas y otras regiones y, únicamente en la zona de Seinäjoki pudo demostrarse un incremento real en las cifras de incidencia. A pesar de que los estudios epidemiológicos de EM en Finlandia son abundantes, son muy pocos los realizados en regiones localizadas muy al norte, próximas a los 66°N de latitud en los que se ubica el Círculo Polar Ártico, siendo este el objeto del trabajo de Krökki, analizar la incidencia y la prevalencia en la región de Ostrobothnia, 65°N, durante el periodo 1992-2007. Se estableció como día de prevalencia el 31 de diciembre de 2007, fecha en la que, según datos del censo finlandés, la población de la región es de 386.972 habitantes, aproximadamente el 7,3 % del total de la población del país y con una relación mujer/hombre de 0,99. El estudio se realizó en el Departamento de Neurología del Hospital Universitario de Oulu, referencia para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes neurológicos de la región objeto de estudio. Los pacientes se clasificaron según los criterios de Poser, [28], y de McDonald, [74]. A todos los pacientes, excepto a un varón, que renunció voluntariamente, se les realizó una RM y el 94,6 % del total tenían también estudio de LCR. Se identificaron 397 pacientes de los cuales 276 eran mujeres (69,5 %) y 121 varones (30,5 %) lo que originó unas cifras de prevalencia de 103 casos/100.000 habitantes (144 casos/100.000 habitantes entre las mujeres y 62 casos/100.000 habitantes entre los hombres). El número de casos incidentes durante el periodo de estudio fue ligeramente menor, 374, de los cuales el 68,4 % eran mujeres. La ratio mujer/hombre fue de 2,17/1. La edad media de comienzo de la enfermedad era significativamente inferior en las mujeres, 31 años, frente a los hombres, 33,5 años, al igual que ocurría con respecto a la edad media de los pacientes en el momento de realizar el diagnóstico definitivo, 35,1 años y 37,6 años, respectivamente para mujeres y hombres. El tiempo medio que transcurrió entre el comienzo de los síntomas y la fecha de diagnóstico fue de 4,2

6.2. Otros estudios epidemiológicos

años. Se observaron ligeras fluctuaciones en las cifras de incidencia a lo largo del periodo de estudio, pero se evidenció una discreta tendencia al incremento de este valor a lo largo del mismo. La tasa de incidencia más elevada, 8,9 casos/100.000 habitantes/año, fue la del año 2000 y la más baja, 2,7 casos/100.000 habitantes/año, la de 1994, siendo la media de 6,3 casos/100.000 habitantes/año. Los autores encuentran un claro incremento en las cifras incidentales entre las mujeres mientras que, entre los hombres, no se observa este fenómeno tal y como ocurre, en las dos últimas décadas, en otros países como Canadá, Irán, o Gales, en Gran Bretaña.

Los autores concluyen que las cifras de prevalencia que encuentran en esta región de latitud tan septentrional están en consonancia con las halladas en otros países del norte de Europa aunque son inferiores a las notificadas en el estudio sueco de Västerbotten (64°N-65°N), realizado durante 1988-1997 y al que nos hemos referido en páginas previas, donde se alcanzaron valores de 188 casos/100.000 habitantes aunque la incidencia, por el contrario, fue ligeramente inferior que en este estudio finlandés (5,2 casos/100.000 habitantes/año frente a 6,3 casos/100.000 habitantes/año, respectivamente), y también se evidencia en el estudio sueco como, a diferencia del finlandés, no existen diferencias significativas en la incidencia a favor del sexo femenino. Al comparar estos valores de prevalencia con los de otras regiones del propio país se observan cifras similares, aunque con alguna excepción puntual, así, en 1993, en Uusimaa (60°N) la tasa fue de 93 casos/100.000 habitantes, en Seinäjoki (62°N) de 188 casos/100.000 habitantes, en Vaasa (63°N) de 107 casos/100.000 habitantes y, finalmente, en el año 2000, en la zona central de Finlandia (62°N) alcanzó un valor de 105 casos/100.000 habitantes. En el caso de Seinäjoki la elevada prevalencia parece estar relacionada con la existencia de una alta frecuencia de formas familiares de la enfermedad lo que podría suponer la existencia de una especial predisposición genética que condicionara este incremento en el riesgo de desarrollar la enfermedad. Dado que entre las restantes regiones a las que hemos hecho referencia, las diferencias en la prevalencia no son significativas, parece razonable deducir que las variaciones latitudinales no jueguen un papel determinante en el riesgo de enfermar de sus habitantes tal como se ha evidenciado en otros países.

Con respecto al referido incremento de la incidencia entre las mujeres, el equipo investigador no encuentra una explicación definitiva que pueda justificarlo. Se teoriza nuevamente sobre el déficit de vitamina D que pueden tener estas poblaciones al estar ubicadas en latitudes tan extremas en el hemisferio norte así como con una carencia de aporte exógeno de esta vitamina a través de la dieta, aunque, en ambos casos esto afectaría por igual a hombres y mujeres lo que parece determinar que la vitamina D jugaría un papel preponderante, fundamentalmente en las mujeres, en la puesta en marcha de los mecanismos inmunológicos que darían lugar al desarrollo de la enfermedad.

En 2012 Saastamoinen realiza un estudio en Finlandia cuya peculiaridad reside en que su objetivo es tratar de identificar posibles relaciones, en el riesgo de desarrollar EM, entre el mes de nacimiento del individuo y su “carga” HLA-DR 15, [329]. Para ello toman como base teórica del estudio las publicaciones previas en las que se hace referencia a que, en ambos hemisferios, parece existir una variación en el riesgo de enfermar dependiendo del mes o estación de nacimiento del sujeto lo que pondría el punto de mira en la posible influencia de determinados factores ambientales durante la gestación o los primeros años de vida. Se sabe que en el hemisferio norte el riesgo de desarrollar la enfermedad es mayor en los nacidos en los meses de abril y mayo mientras que es claramente inferior entre los nacidos en noviembre mientras que en el hemisferio sur ocurre lo contrario, aumenta el riesgo en aquellos individuos nacidos en noviembre-diciembre y disminuye en los que lo hacen en mayo-junio, lo que podría estar relacionado con una baja exposición de la madre a la radiación ultravioleta de la luz solar y a sus posibles bajos niveles de vitamina D durante el último trimestre del embarazo. Este fenómeno de la aparente influencia del mes de nacimiento se sabe que está relacionado, sobre todo, con el desarrollo de formas RR de la EM, así como que es más frecuente, al menos en algunas subpoblaciones, en las formas familiares de la enfermedad que en las formas esporádicas y, que recientemente parece demostrarse que también está relacionado con el alelo HLA-DR 15 ya que, también es bien conocido no solo que el haplotipo HLA-DR 15 es el más potente factor de riesgo de tipo genético para enfermar si no que uno de los VDRE es un promotor del alelo HLA-DRB1*1501 que forma parte de este haplotipo de riesgo de desarrollo

6.2. Otros estudios epidemiológicos

de EM.

En el estudio los autores revisan los informes clínicos de los pacientes ingresados en hospitales finlandeses desde 1979 hasta 2004 en los que constase un diagnóstico de EM o CIS y de esta manera identifican 12.439 pacientes de los cuales 8.359 (5.411 mujeres y 2.948 hombres) cumplían los criterios definidos en el estudio para formar parte de la cohorte poblacional. La ratio mujer/hombre era, pues, 1,835/1. La mayor parte de los pacientes, 93,9%, tenían entre 16 y 60 años en el momento de la inclusión en el estudio, 0,9% eran menores de 16 años y el restante 5,2%, mayores de 60. Se utilizó como grupo control todos los individuos nacidos en Finlandia entre 1900 y 1988 que fueron 7.014.435 y de este total fueron excluidos, obviamente, los pacientes con diagnóstico de EM. Se realizó un ajuste de ambos grupos poblacionales en base al año de nacimiento para minimizar el sesgo que este dato pudiera suponer en la influencia del efecto del mes de nacimiento que era uno de los parámetros a estudiar. Con respecto al alelo HLA-DR15 los autores señalan que se asocia con el riesgo de EM, en la población finlandesa, con un *odds ratio* que oscila entre 3-4 y que es similar al de otras poblaciones del norte de Europa. Se estudiaron genéticamente, lógicamente, pacientes con diagnóstico de EM y poblaciones control para poder extrapolar los datos de manera oportuna.

Los resultados demostraron, al estudiar los 8.739 pacientes de la cohorte, un mayor número de nacimientos en los meses de abril y mayo mientras que en noviembre el número de nacidos era menor, tal como ocurría en otros estudios similares, y, además, este fenómeno se mantenía, de manera reiterada, durante todo el periodo 1900-1988. A diferencia de lo notificado en un estudio previo, [330], en el que se evidencia un aumento de los nacidos en abril que expresan HLA-DR15 frente a los nacidos en este mismo mes y que son “negativos” para la expresión de este alelo, los autores no encontraron diferencias en los patrones de influencia del mes de nacimiento según los pacientes fueran “positivos” o “negativos” en su expresión del alelo HLA-DR15, aunque también es cierto que en el estudio de Ramagopalan la población es más heterogénea desde un punto de vista étnico lo que puede originar esta disparidad de resultados. Por lo tanto, según apunta el equipo investigador, será necesario buscar otros posibles genes

que puedan estar implicados en estos hallazgos, aunque sigue defendiéndose la teoría de la posible influencia de la vitamina D, fundamentalmente los niveles maternos bajos durante el final del embarazo, sobre el HLA-DR 15, en el desencadenamiento de la puesta en marcha de la cascada inmunológica que dará lugar a la manifestación de la enfermedad, al igual que podría ocurrir con otras posibles influencias ambientales como algún tipo de infección u otros aspectos nutricionales.

Hasta aquí hemos realizado una revisión y actualización de los estudios de EM que nos han parecido más interesantes, desde el punto de vista epidemiológico, en aquellas localizaciones geográficas donde la producción científica, en los últimos años, es más abundante como es el caso de Italia, las Islas Británicas y los países nórdicos. A partir de ahora referenciaremos, de forma más sucinta, algunos otros estudios llevados a cabo en otros países de Europa, en diferentes localizaciones geográficas, para tratar de tener una visión global de las cifras de prevalencia e incidencia de la enfermedad en el continente; obviamente no nos detendremos en ningún estudio español ya que han sido expuestos, de forma detallada, en el capítulo anterior. En el caso de Francia y Portugal, por su ubicación geográfica tan próxima a la de nuestro país, realizaremos una descripción más extensa de estos estudios.

6.2.5. Francia

En Francia la mayor parte de los estudios sobre la historia natural de la enfermedad se han realizado en 2 centros de referencia de EM ubicados en Lyon y en Rennes, así como en la cohorte poblacional de la región de Lorena.

En 2010 Fromont y colaboradores, [331], publican en *Brain* su trabajo sobre las variaciones geográficas de la EM en el territorio francés. Hasta ese momento Francia estaba considerada como una zona de riesgo medio-alto de la enfermedad, con una prevalencia aproximada de 65 casos/100.000 habitantes (aproximadamente 50 casos/100.000 habitantes en la parte suroccidental del país y 100 casos/1000.000 habitantes en la nororiental) según estudios publicados

6.2. Otros estudios epidemiológicos

en 2007 aunque estos análisis estaban basados en un porcentaje muy bajo de la totalidad de la población francesa, alrededor del 7%, de manera que no podría considerarse representativo de la totalidad del país; curiosamente y atendiendo a estas consideraciones, podía considerarse que hasta la fecha del estudio de Fromont, la epidemiología global del país no era bien conocida. Los autores estudian la prevalencia, tanto nacional como regional, tomando como fecha de referencia el día 31 de octubre de 2004 y calculan la incidencia entre el 31 de octubre de 2003 y el mismo día del año 2004. Los datos de información se obtienen del Sistema de Seguridad Social Nacional Francés que presta cobertura sanitaria al 97% de la población. El estudio se lleva a cabo en la totalidad del territorio francés, incluyendo Córcega, por lo que las variaciones latitudinales oscilan entre los 42°N localizados más al sur y los 51°N de las ubicaciones más septentrionales y con una población total de alrededor de 60 millones de habitantes. El día de prevalencia, 31 de octubre de 2004, se identificaron 49.417 pacientes con EM correspondientes a los casi 52,5 millones a los que presta asistencia sanitaria la *Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés*, lo que origina una tasa cruda de prevalencia de 94,7 casos/100.000 habitantes (130,5 casos/100.000 habitantes entre las mujeres y 54,8 casos/100.000 habitantes entre los hombres). Del total de los casos, 4.497, fueron incidentes durante el periodo 31 de octubre de 2003–31 de octubre de 2004 de manera que la tasa anualizada de incidencia fue de 7,5 casos/100.000 habitantes/año (10,4 casos/100.000 habitantes/año para el sexo femenino y 4,2 casos/100.000 habitantes/año para el masculino). Parece que las cifras de incidencia se incrementaron de forma evidente desde mediados de los años 90 hasta principios de la década de 2000 y posteriormente parecen haberse mantenido estables; el referido incremento de finales del siglo XX y comienzos del XXI puede ser debido, como se señala en otros estudios, al uso sistemático de la RM para el diagnóstico, a la progresiva actualización de los criterios diagnósticos y al hecho de que aparecieran, a mediados de la década de los 90, fármacos modificadores del curso de la enfermedad lo que podría haberse traducido en un incremento del número de pacientes que hasta ese momento, dada la ausencia de opciones terapéuticas, no acudían de manera regular a las consultas de neurología. Tanto los valores de prevalencia como los de incidencia fueron más elevados en el noreste del país y más bajos en el área metropolitana de París y en la costa mediterránea (posiblemente

motivadas en estas dos últimas ubicaciones por la existencia de una relativamente elevada cifra de inmigrantes procedentes de zonas de bajo riesgo de la enfermedad comparadas con las del resto del país) aunque no se evidenciaron diferencias significativas de gradiente norte-sur como ocurre, sobre todo recientemente, en algunos países y a diferencia, no obstante, de lo que se demuestra en otros muchos en los que sí parece mantenerse la influencia de este influjo latitudinal. La fortaleza principal del estudio es que la población estudiada, en este caso, sí puede considerarse representativa de la totalidad del país ya que se acerca al 90 % del total de la misma. Como conclusión final los autores afirman que, dado que no ha podido demostrarse claramente la existencia de este gradiente norte-sur, no existe una explicación definitiva para justificar estas diferencias en la distribución geográfica de la enfermedad en Francia de manera que el porcentaje de individuos de razas no caucásicas relacionados con los movimientos migratorios así como la posible influencia de otros posibles factores ambientales como la radiación solar, ciertas infecciones, los niveles de vitamina D, el tabaquismo, el ámbito urbano o rural de residencia o el status socioeconómico podrían desempeñar un papel importante a la hora de motivar estas variaciones geográficas.

El equipo investigador encabezado por Fromont publica en 2012 un estudio sobre la estimación de la incidencia de la enfermedad a nivel de todo el país durante el periodo 2001-2007 pues hasta ese momento la mayoría de los estudios de incidencia realizados en Francia habían sido hechos a niveles locales o, como mucho, regionales, [331]. Los datos se obtienen de la ya nombrada anteriormente *Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés* que como también hemos señalado presta asistencia sanitaria al 87 % de la población francesa. El periodo de estudio se prolongó desde noviembre de 2000 hasta octubre de 2007 y abarcó la totalidad del país, incluyendo Córcega, entre latitudes de 42°N y 51°N. De esta manera se identificaron un total de 28.682 nuevos casos de la enfermedad de los cuales 20.923 (73 %) eran mujeres y 7.759 hombres (27 %) lo que supone una ratio de 2,7 mujeres/1 hombre. La mayor parte de los pacientes se diagnosticaron entre los 25 y 45 años de edad. La tasa cruda de incidencia que se obtuvo fue de 6,8 casos/100.000 habitantes/año (9,8 casos/100.000 habitantes/año en el caso de las mujeres y 3,7 casos/100.000 habitantes/año entre los hombres) aunque realizados los ajustes oportunos, atendiendo a que la fuente de información era

6.2. Otros estudios epidemiológicos

solamente una y que como hemos señalado no presta cobertura al 100 % de la población el país, estas cifras se incrementaban hasta una tasa cruda de incidencia, para ambos sexos, de 7,6 casos/100.000 habitantes/año (11,0 casos/100.000 habitantes/año entre las mujeres y 4,2 casos/100.000 habitantes/año, entre los hombres). Se evidenció una considerable variación de estas cifras según las diferentes zonas geográficas que se estudiaran de manera que en Provence, Alpes, Côte d'Azur y Rhone-Alpes era de 6,4 casos/100.000 habitantes/año y en Alsace alcanzaba los 10,6 casos/100.000 habitantes/año con lo que se confirmaba lo ya observado en otros estudios, es decir, que la enfermedad es más frecuente en las zonas nororientales del país, con valores superiores a los de la media nacional, como ya se había demostrado al estudiar los valores de la prevalencia en estas regiones y que, en las zonas de la costa atlántica y las ubicadas en el sur a ambos lados del río Ródano, las cifras de la enfermedad se encuentran por debajo de la media nacional. Los autores concluyen, como ocurre en estudios similares, que estas diferencias pueden ser debidas a factores genéticos y de tipo ambiental como la exposición a la luz solar o el propio status socioeconómico de las poblaciones de las diferentes regiones. Las cifras de incidencia halladas en París son similares a las de la media nacional mientras que al estudiar la prevalencia, tanto en esta ubicación como en la costa mediterránea del país, se habían evidenciado valores inferiores lo que llevó a los investigadores a pensar que, tal vez, la alta tasa de inmigración que soportan ambas regiones, con abundancia de población procedente de países en los que el riesgo de desarrollo de la enfermedad es bajo, inferior al de los países europeos, podría ser la causa que justificara estas inferiores cifras de prevalencia con respecto a la globalidad del país. Además, el elevado número de oportunidades laborales existente en París haría a la ciudad "atractiva" para la llegada de adultos jóvenes, en los que la incidencia de la enfermedad es mayor y, por el contrario, la población enferma de edades más avanzadas posiblemente se desplazara a vivir fuera de la ciudad y esto contribuiría a hacer que disminuyeran las cifras de prevalencia. Las cifras de incidencia del estudio son comparadas por los autores con las publicadas en un estudio llevado a cabo exclusivamente en la región de Lorena durante 1990-2002 en el que se habían obtenido valores de 5,5 casos/100.000 habitantes/año y los autores relacionan estas diferencias con el hecho de que, durante el estudio de Lorena, no existían DMTs de manera que muchos pacien-

tes no acudían a los centros sanitarios y muchos de los casos no se identificaban correctamente.

También en el año 2012 se publica un estudio llevado a cabo por El Adssi y colaboradores para conocer la incidencia y la prevalencia de la enfermedad en la región de Lorena utilizando el método “captura-recaptura”, [332]. Se establece el año 2008 para realizar la estimación de la incidencia y el 31 de diciembre como fecha de prevalencia. Para la identificación de los casos se obtuvieron datos del Sistema de Seguridad Sanitaria Regional, de los registros y archivos de 119 hospitales y del Registro de Lorena de EM cuya puesta en funcionamiento se produjo en el año 1996. Cuando estaban disponibles los datos recogidos eran la edad de nacimiento, el sexo, la ocupación profesional, la fecha del primer evento clínico y del diagnóstico, así como los resultados de los estudios diagnósticos realizados. Se utilizaron los criterios diagnósticos de Poser, [28], para clasificar a los pacientes en formas clínicamente definidas o probables. Se hallaron 7.041 pacientes y, tras excluir aquellos que estaban duplicados en, al menos, dos de las fuentes de información consultadas, la cohorte de estudio quedó constituida por 4.299 pacientes, aunque finalmente, por falta de datos clínicos indispensables en algunos de ellos, la cifra definitiva fue de 4.001 casos prevalentes que cumplían los criterios de EM clínicamente definida o probable y 104 incidentes durante el año 2008. Del total de la cohorte, el 71,7% eran mujeres. La edad media de los pacientes era de 47,5 años. La edad media en el inicio de la enfermedad era de 33,3 años. La duración media de la enfermedad desde el inicio de la misma hasta la fecha de prevalencia fue de 13,9 años. Con estas cifras se calculó una tasa cruda de prevalencia de 170,9 casos/100.000 habitantes (239,2 casos/100.000 habitantes entre las mujeres y 99,2 casos/100.000 habitantes entre los hombres); una vez realizados los oportunos ajustes por edad en base a la población la cifra resultante fue de 137,4 casos/100.000 habitantes. Al aplicar el método de “captura-recaptura” se estimó que tendrían que haberse encontrado 405 casos más dentro de los considerados como prevalentes lo que haría que las tasas de prevalencia ascendieran hasta 188,2 casos/100.000 habitantes (263,4 casos/100.000 habitantes en las mujeres y 109,3 casos/100.000 habitantes en los hombres). Con respecto a la incidencia la tasa cruda fue de 4,4 casos/100.000 habitantes/año, pero, nuevamente, al aplicar el método referido se estimó que tendrían que haberse encontrado 198 casos incidentes frente

6.2. Otros estudios epidemiológicos

a los 104 que se identificaron de manera que, entonces, la tasa de incidencia habría sido de 8,5 casos/100.000 habitantes/año (11,0 casos/100.000 habitantes/año en el sexo femenino y 5,8 casos/100.000 habitantes/año en el masculino). La conclusión de los autores es que la robustez del estudio reside en que al haber utilizado tres fuentes de información diferentes los riesgos de sesgos de identificación se minimizan, aunque también reconocen como debilidad del mismo el que, al haber sido “restringida” la zona geográfica estudiada, así como el periodo de estudio de únicamente un año algunos resultados no deben asumirse, necesariamente, como absolutamente ciertos y que esta asunción podría originar algunos errores en cifras de estimación de la enfermedad tanto en aspectos de prevalencia como de incidencia. Gracias a este método de “captura-recaptura” podíamos estar identificando hasta un 10% de casos prevalentes que de otra forma no serían identificados e incluso anticiparnos en su aparición hasta en un 47% de casos incidentales lo cual podría ser útil para diseñar diferentes estrategias sanitarias asistenciales de tipo poblacional.

Yaouanq y colaboradores, [333], publican un estudio epidemiológico realizado en Bretaña, noroeste de Francia, durante el periodo 2000-2001 con el objetivo de conocer la incidencia de la EM en esta región ubicada a 47°N-48°N de latitud. Para la identificación de los casos utilizaron los criterios de McDonald revisados en 2010, [73], aunque, para poder comparar los resultados con otros estudios anteriores también consideraron los de Poser, [28]. La población de Bretaña, 2.907.178 habitantes, representa aproximadamente el 5% de la totalidad de la del país. Se consideraron casos incidentes todos aquellos pacientes que hubieran comenzado con síntomas de la enfermedad entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2001. Los datos se obtuvieron de diferentes fuentes de información como los registros de los propios neurólogos o los de las Unidades de EM de los hospitales de la región. Se identificaron, durante estos 2 años de seguimiento, un total de 313 pacientes de los cuales 208 tenían una forma clínicamente definida (tanto por criterios de Poser como de McDonald), 41 de ellos eran CIS-formas probables, 32 eran CIS-formas posibles y los restantes 32 no cumplían criterios de la enfermedad por lo que fueron excluidos de la cohorte de manera que la cifra incidental final fue de 249 casos (186 mujeres y 63 hombres; ratio 2,95/1, respectivamente) lo que

da lugar a una tasa cruda de incidencia anual de 4,41 casos/100.000 habitantes/año (6,68 casos/100.000 habitantes/año para las mujeres y 2,21 casos/100.000 habitantes/año para los hombres). Estas cifras se encuentran en rangos similares a las obtenidas en otros estudios europeos e incluso en la misma Francia, como en el estudio llevado a cabo entre 1990 y 2005 en la región de Lorena, situada en el este del país y con una población (2.310.376 habitantes) y ubicación latitudinal similares a las de Bretaña (48°N-49°N), donde se evidenciaron tasas de incidencia de 3,96–7,27 casos/100.000 habitantes/año. Atendiendo a estas cifras de incidencia y teniendo en cuenta que la esperanza media de vida de los pacientes con EM es de 30-40 años desde la edad media en la que se realiza el diagnóstico, sería esperable obtener en este grupo poblacional de Bretaña una tasa de prevalencia de aproximadamente 128-171 casos/100.000 habitantes. La distribución clínica de la EM fue muy similar a la de otras cohortes estudiadas de manera que 34 pacientes (13,6 %) comenzaron en forma PP, 174 (69,9 %) lo hicieron de manera RR y el 16,5 % restante (41 casos) lo hicieron en forma de SDA. La edad media de comienzo de la enfermedad fueron los 33,9 años y el grupo de edad de comienzo de la enfermedad entre los que ésta es más frecuente fue, entre las mujeres, el de los 25 a los 29 años, para las formas RR, y los 40-44 años en el caso de las formas progresivas y, en el caso de los hombres, los 20-24 años y 45-49 años, para ambas formas clínicas, respectivamente.

La conclusión final del estudio es que Bretaña es una zona de alto riesgo de la enfermedad y que existen, como en otros estudios, claras diferencias entre los patrones de la misma (edad de comienzo y forma clínica) entre ambos sexos, así como que, al comparar los resultados con los de otros estudios franceses, nuevamente parecen existir otros factores, y no exclusivamente el latitudinal, en la distribución geográfica de la enfermedad en el país.

Recientemente, en 2016, Leray y colaboradores, [334] realizan una revisión sobre aspectos de la historia natural de la enfermedad en Francia tomando como referencias las cohortes poblacionales de los centros específicos de EM de Lyon y Rennes, así como la cohorte de la población de Lorena. La Unidad de EM de Lyon es la de referencia para la región francesa de Rhône-Alpes y se ha encargado de seguir, en el tiempo, a 1.844 pacientes, en la Unidad de EM

6.2. Otros estudios epidemiológicos

de Rennes, de referencia para los habitantes de las regiones occidentales como Bretaña y Pays de Loire, se ha hecho el seguimiento longitudinal a 2.054 enfermos y en el caso de la cohorte de Lorena la cifra de pacientes seguidos, de media unos 14 años, es de 2.871. En todos los grupos se valoran, entre otros muchos datos, las formas clínicas de comienzo de la enfermedad, su distribución por sexos y grupos de edad, los tratamientos que reciben los pacientes, así como su evolución posterior y el tiempo que tardan en alcanzar un grado de discapacidad de 3.0-4.0 y 6.0 en la EDSS. Ha sido gracias a estos estudios de seguimiento longitudinal que se ha podido establecer la existencia, al menos aparente, de dos fases evolutivas de la enfermedad, la primera de ellas que se extendería desde el comienzo de aquélla hasta alcanzar un grado de discapacidad de 3.0 en la EDSS y una segunda que iría desde este grado de 3.0 hasta la puntuación de 6.0 en dicha escala. En estos datos está basada la denominada “teoría amnésica” de la enfermedad según la cual la progresión de la discapacidad, a partir de la puntuación de 3.0 en la EDSS, será totalmente independiente del tiempo que el paciente haya tardado en alcanzar este valor “crítico” desde el comienzo de la enfermedad tal como puede observarse en la figura 6.2, [335].

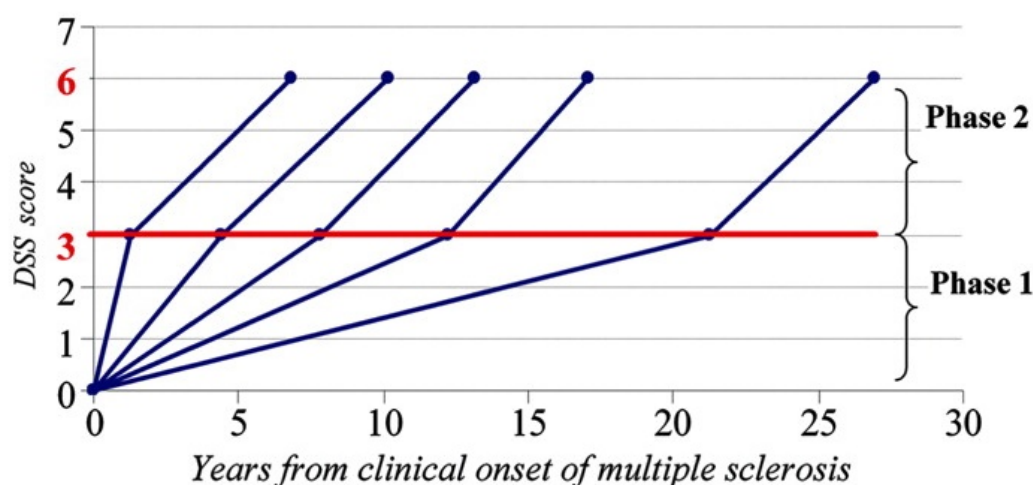


Figura 6.2.: Disability progression during Phase 2 (mean time from DSS 3 to DSS 6) in five subgroups defined according to the duration of Phase 1 (mean time from multiple sclerosis clinical onset to DSS 3) in the Rennes European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS) cohort. DSS: Disability Status Scale.

En las tres cohortes francesas se evidenció que algunos factores como el sexo del paciente, la edad de comienzo de la enfermedad, el grado de discapacidad residual tras el primer brote y el número de brotes durante los 2 primeros años parecen jugar un papel destacado tanto en las fases iniciales de la enfermedad para alcanzar la puntuación de 3.0-4.0 como, algunos de ellos, también en fases más avanzadas para llegar a 6.0 en la EDSS.

La forma clínica de la enfermedad influye en el tiempo en el que los pacientes alcanzan la puntuación de 6.0 en la EDSS ya que, aunque suelen hacerlo habitualmente a edades similares, la duración de la fase inicial en las formas RR es más prolongada que en las formas que comienzan, desde el inicio, de manera progresiva. El sexo no parece influir en la duración de la 2ª fase, como sí lo hace el fenotipo de la enfermedad, si no únicamente en la de la inicial de manera que, en general, los varones son más jóvenes que las mujeres al inicio de la enfermedad únicamente en las formas PP y la duración de esta primera fase se acorta en ellos en las formas de inicio RR, de manera que, también en conjunto, los hombres son más jóvenes que las mujeres cuando alcanzan el límite entre ambas fases, es decir 3.0 en la EDSS. Con respecto a la edad sí que parece existir una fuerte correlación entre la que tienen los pacientes al inicio de la enfermedad y la progresión de la discapacidad, sobre todo en las formas RR, de manera que los pacientes que son más jóvenes al inicio de la enfermedad también suelen serlo cuando llegan a puntuaciones de 3.0 y 6.0, pero, en ellos, la discapacidad progresa más lentamente en la fase inicial mientras que la edad de comienzo no parece influir en la duración de la segunda fase. Finalmente, el número de brotes durante los 2-5 primeros años de evolución de la enfermedad y la discapacidad que tenga el paciente después del primer brote se relacionan, directamente, con la duración de la primera fase de manera que se acorta cuando el paciente tiene un mayor número de brotes en estos primeros años o cuando la recuperación después del primero de ellos es incompleta mientras que en la segunda fase de la enfermedad la progresión parece correlacionarse en mucha menor medida con estas recurrencias de la enfermedad y hacerlo con la atrofia tisular y la neurodegeneración. Como conclusión definitiva, atendiendo a las cifras de incidencia, prevalencia, mortalidad, así como a la evolución clínica y a las variaciones en la ratio mujer/hombre y en la distribución geográfica de la enfermedad, los autores afirman que Francia es un país de alto riesgo de desarrollo de EM.

6.2.6. Portugal

Contrastando con la abundancia de trabajos epidemiológicos de EM realizados en España, en Portugal estos análisis han escaseado hasta hace pocos años. A este respecto cabe recordar, según señala João de Sá en su artículo de 2010, “Epidemiología de la Esclerosis Múltiple en Portugal y España”, [250], como los primeros estudios realizados en el país se llevaron a cabo en Lisboa, en 1983, utilizando de manera retrospectiva los archivos de los Servicios de Neurología de los tres principales hospitales de la región y se obtuvo una prevalencia de, únicamente, 12,9 casos/100.000 habitantes aunque, al realizar una revisión crítica del diseño, se evidenciaron importantes fallos metodológicos que probablemente hubieran llevado a infravalorar la prevalencia real de la enfermedad. Unos años después, y gracias a la ayuda y colaboración del Dr. Óscar Fernández, se diseñó un estudio prospectivo de base poblacional en el distrito de Santarém, ubicado 75 kilómetros al norte de Lisboa, dotado de un adecuado sistema de cobertura sanitaria, y con una población total de 62.621 habitantes. La metodología escogida fue validada por el propio Dean que se trasladó a Santarém al igual que había hecho, años antes, en el estudio español de Vélez- Málaga, [223]. La duración de este estudio fue de 5 años y la prevalencia obtenida, el día 1 de noviembre de 1998, fue de 46,3 casos/100.000 habitantes.

El propio De Sá publicó en 2012 un artículo en el que realiza interesantes consideraciones sobre la posible utilidad del uso del método de “captura-recaptura” aplicado a investigaciones epidemiológicas en EM en la población portuguesa tal y como se había realizado en otros países como España, [220] y Francia, [221], donde había demostrado su utilidad cuando, como es el caso de la EM, los pacientes podían estar diagnosticados y registrados en diferentes bases de datos lo que, en un sistema de investigación epidemiológico “clásico”, podía producir sesgos de subestimación de las cifras reales por una deficiente identificación de dichos casos; de hecho, a través de este sistema de “captura-recaptura”, se llegaron a notificar incrementos de hasta un 38 % en algunos de los valores de prevalencia que habían sido notificados en algunas regiones cuando, como hemos dicho, se usaban métodos epidemiológicos clásicos de

investigación. El estudio se desarrolló en tres áreas sanitarias pertenecientes a la zona norte de Lisboa (Benfica, Pontinha y Odivelas) que reciben asistencia sanitaria en el Hospital Santa María y cuyas poblaciones respectivas, según el censo de 2001, eran de 62.465, 33.031 y 133.846 habitantes. Se realizó un ajuste oportuno de la población estudiada por sexos y grupos de edad. La identificación de casos se realizó desde el 1 de septiembre de 2009 hasta el 31 de diciembre de 2010. Se utilizaron como criterios de diagnóstico los de McDonald 2001, [74] y se excluyeron aquellos pacientes que tuvieran, según dichos criterios, un CIS. De esta manera fueron identificados 96 pacientes que cumplían los criterios oportunos para ser considerados como casos prevalentes el día 31 de diciembre de 2010 aunque, finalmente, por falta de datos completos respecto a su edad, un paciente fue excluido de la cohorte. Cuando se hacían los cálculos oportunos y se aplicaba el sistema de “captura-recaptura” a la población estudiada se obtenía un valor de 133 casos prevalentes, lo que estaba en aparente consonancia con el incremento aproximado de un 38 % que, como hemos señalado anteriormente, se había obtenido en otros estudios al aplicar este mismo método. Esto supone que las tasas de prevalencia cruda obtenidas mediante métodos tradicionales de investigación epidemiológica, que oscilaban entre 38,9 casos/100.000 habitantes, en Odivelas, y 45,4 casos/100.000 habitantes, en Pontinha, se incrementaban hasta 53,0 casos/100.000 habitantes y 57,5 casos/100.000 habitantes, respectivamente, y alcanzaban un valor de 62,4 casos/100.000 habitantes en el área de Benfica. Considerando las tres áreas de manera global se obtuvo una tasa cruda de prevalencia de 41,4 casos/100.000 habitantes que ascendía hasta 61,48 casos/100.000 habitantes tras la aplicación del método de “captura-recaptura”. No obstante, estas variaciones no afectaban por igual a todos los grupos de edad si no que existían diferencias muy significativas entre los pacientes atendiendo a los grupos de edad a los que pertenecieran; de esta manera se observó que el “impacto” originado por los ajustes que proporciona el método “captura-recaptura” es escaso entre los 20-29 años de edad, moderado entre los 30-59 años y prácticamente nulo por encima de 59 años y este fenómeno parece guardar relación con la diferente frecuencia de la enfermedad en los diferentes grupos de edad así como con la también distinta demanda asistencial de los pacientes al ir envejeciendo y progresando la discapacidad como habitualmente suele ocurrir en la historia natural de la propia enfermedad. Como conclusión final los autores

6.2. Otros estudios epidemiológicos

enfatan en el hecho de que este sistema de “captura-recaptura” puede ser una herramienta muy útil para corregir posibles errores en la identificación de casos que haya habido en otros estudios epidemiológicos y que originen una estimación de la frecuencia de la enfermedad inferior a la real, aunque también señalan de forma contundente que apenas aportará ninguna ventaja si el sistema de recogida de información de datos, pilar básico de toda investigación epidemiológica, es “pobre”, en sí mismo, desde el momento inicial.

Barros y colaboradores, [336], publicaron en 2013 un artículo en el que analizan, como en trabajos similares desarrollados en otros países sobre todo del norte de Europa, la posible influencia del mes de nacimiento del individuo en su riesgo de desarrollar la enfermedad. El estudio se desarrolla en la zona noroccidental del país, en los distritos de Porto, Braga y Viana do Castelo, geográficamente contiguos (41°N) y climáticamente similares. La principal fuente de obtención de datos fueron los registros de la Unidad de EM del Hospital San João, en Porto, y los pacientes tenían que tener más de 18 años y cumplir criterios de EM clínicamente definida según lo establecido por Poser, [28], y/o McDonald, [74], y haber nacido en estos tres distritos señalados para poder ser incluidos en el análisis. Se utilizó, como grupo control, la población nacida en las localizaciones referidas durante el periodo de estudio que comprendía los años 1943-1992 (el paciente de mayor edad que se identificó había nacido en la fecha inicial y dado que el estudio se realizó en 2010 y los pacientes tenían que tener como mínimo 18 años se estableció como fecha final de posibilidad de inclusión el año 1992); este grupo control ascendía a 1.150.362 individuos. Se identificaron 421 pacientes que cumplían todos los requisitos señalados anteriormente. La edad media de los pacientes de la cohorte era de 44,55 años, la ratio mujer/hombre arrojó un valor de 2,29/1 (293 mujeres y 128 hombres) y el 89% del total de los pacientes tenían, una forma RR de la enfermedad. Comparando el grupo de pacientes con el de sujetos control se observó que junio y diciembre eran los meses en los que había un mayor número de nacimientos de pacientes con EM, aunque los datos no alcanzaban significación estadística con respecto a otros periodos del año como ocurre en otros países del hemisferio norte (Gran Bretaña, Suecia o Dinamarca) donde sí hay una clara evidencia de un mayor número de nacimientos en primavera, frente a los meses de otoño e

invierno, entre los pacientes con EM, a la inversa de lo que se ha demostrado que ocurre en países del hemisferio sur, y que como ya hemos señalado con anterioridad al hacer referencia a este tipo de estudios en países escandinavos, parece poder estar en relación con la exposición solar y los niveles de vitamina D de la madre durante los últimos meses de la gestación. Hallazgos similares al de este estudio portugués, en el que no parece existir influencia del mes de nacimiento en el riesgo de desarrollar EM, se han notificado en Holanda o en la región de British Columbia (Canadá). En este sentido los autores concluyen que esta aparente ausencia de influencia del mes de nacimiento puede ser debida a la situación geográfica de Portugal, en el sur de Europa, y a las características de su clima templado y la suficiente exposición a la luz solar de sus habitantes, durante la práctica totalidad del año, lo que permitiría, en principio, una adecuada síntesis de vitamina D, también, como es obvio, en las mujeres embarazadas. Además, también hay que considerar que Portugal es un país de riesgo medio de la enfermedad, a diferencia de lo que ocurre con otros de ubicación más septentrional como Canadá o Escocia, lo que también puede contribuir a justificar estas variaciones, respecto a los meses de nacimiento, en el riesgo de enfermar. Por último, el haber considerado un periodo de seguimiento tan largo, alrededor de 50 años, también puede “difuminar”, al menos en parte, estas posibles diferencias estacionales en el mes de nacimiento de los pacientes con EM.

Otro de los estudios epidemiológicos recientes realizado en Portugal también ha sido liderado por De Sá y publicado en 2014, [337]. En este trabajo estudia, utilizando nuevamente el método “captura-recaptura” como ya había realizado unos años antes con respecto a la prevalencia, la incidencia de la enfermedad en el área sanitaria del norte de Lisboa (Benfica, Pontinha y Odivelas), sobre una población total de 196.300 habitantes aproximadamente, durante el decenio 1998-2007. Las características de la asistencia neurológica, centrada en el Hospital Santa María, han sido expuestas en párrafos anteriores de manera que obviaremos la repetición de las mismas, aunque sí señalaremos como la crisis económica global que se establece desde mediados-finales de la década 2000-2010 ha afectado sensiblemente a la asistencia sanitaria en Portugal lo que se traduce en un retraso considerable en la asistencia medicada especializada así como en la realización de estudios diagnósticos como es el caso

6.2. Otros estudios epidemiológicos

de la RM lo que podría influir en alguna medida en el cálculo de estas cifras incidentales de la enfermedad durante estos años a los que hacemos referencia. Por este motivo se eligió como periodo de estudio el que finalizaba, 10 años después de su inicio, en 2007, precisamente por comenzar la parte más dura de la crisis a partir de 2008 siendo más probable que, antes de esta fecha, los pacientes dispusieran de un estudio de neuroimagen por RM. Además, coincidiendo con este evidente deterioro de la asistencia sanitaria de carácter público, se abren en Lisboa varios centros hospitalarios privados en los que desempeñan su labor profesional varios neurólogos lo cual puede influir también en una “redistribución” poblacional desde los centros públicos, como es el Hospital Santa María, hacia estos centros privados y este fenómeno también puede tener su transcendencia en la variación de las cifras de frecuencia de la enfermedad que pueden obtenerse por la identificación y notificación de los casos. Se aplicaron los criterios diagnósticos del año 2001, [74]. Durante el periodo de seguimiento se identificaron 62 pacientes que cumplían los criterios requeridos en el estudio lo que originó una tasa cruda de incidencia anual durante estos 10 años de 3,16 casos/100.000 habitantes/año (4,79 casos/100.000 habitantes/año para las mujeres y 1,38 casos/100.000 habitantes/año para los hombres). La máxima incidencia se daba, en ambos sexos, entre los 35 y 44 años de edad, con 9,66 casos/100.000 habitantes/año (15,69 casos/100.000 habitantes/año en el caso de las mujeres). Al aplicar las correcciones matemáticas del método “captura-recaptura” los casos incidentes tendrían que haber sido 96 en vez de los 62 que fueron identificados lo que habría incrementado la tasa cruda de incidencia anual desde los 3,16 casos/100.000 habitantes/año que se obtuvieron hasta los 4,53 casos/100.000 habitantes/año, es decir un incremento incidental de aproximadamente un 42%. Como ya hemos comentado en apartados previos las variaciones de las cifras de incidencia al utilizar este método de “captura-recaptura” no afectan por igual a todos los grupos de edad de manera que el “impacto” de este ajuste sería mínimo en los pacientes de edades superiores a los 65 años mientras que, por el contrario, sería muy evidente entre los grupos de edad de 35-44 años e “intermedio” entre los 45-54 años mientras que entre los 25-34 años esta influencia también parece de poca relevancia.

De esta manera los autores concluyen que, al igual que en otros estudios, el método “captura-recaptura” permite identificar pacientes que mediante investigaciones epidemiológicas de metodología clásica no lo hubieran sido, aunque, no obstante, señalan que los datos han de ser tomados con precaución antes de extrapolar los resultados a grupos poblacionales más amplios. Asimismo, afirman que Lisboa es una zona de riesgo medio de la enfermedad, ligeramente inferior al de otras poblaciones europeas.

El último estudio epidemiológico portugués al que haremos referencia es el publicado recientemente, 2015, sobre la prevalencia de la enfermedad en el distrito de Braga, llevado a cabo por Figueiredo y colaboradores, [338]. Este distrito está localizado en la parte noroeste de Portugal y cuenta con dos hospitales que atienden a una población de 866.012 habitantes. En ambos hospitales existen consultas de seguimiento y tratamiento de pacientes con EM. El distrito de Braga es el más “joven” de Portugal atendiendo a la edad de su población de manera que el 30,7% la misma tiene menos de 25 años, un 56,4% está entre 25 y 64 años y el 12,9% restante es mayor de 65 años. Es un estudio transversal en el que se estableció como fecha de prevalencia el 31 de diciembre de 2009. Se utilizaron como criterios diagnósticos los de Poser de 1983, [28], y se incluyeron únicamente aquellos pacientes que habían sido seguidos en las consultas de los dos hospitales del distrito entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 2009. Se identificaron un total de 345 pacientes lo que suponía una tasa de prevalencia de 39,84 casos/100.000 habitantes el día 31 de diciembre de 2009. El 64,06% de los pacientes eran mujeres y el 35,94% hombres lo que supone una ratio 1,79/1, respectivamente. La edad media de la cohorte en el momento del diagnóstico era de 35 años y en la fecha de prevalencia de 42 años. Teniendo en cuenta el número de casos incidentes durante el periodo de estudio la tasa media anual de incidencia fue de 2,74 casos/100.000 habitantes/año.

Las conclusiones de los autores son que, teniendo en cuenta que la única manera que tienen, en general, los pacientes portugueses de acceder a un tratamiento para la EM es el seguimiento en un hospital público, es lógico pensar que los pacientes registrados en el estudio, identificados por acudir de manera periódicas a dichos hospitales públicos del distrito de Braga,

6.2. Otros estudios epidemiológicos

podemos considerar que los datos obtenidos representan de manera fidedigna a la totalidad de la población del área estudiada, si bien es cierto que algún paciente perteneciente al distrito puede estar siendo seguido en otros hospitales como los de Coimbra o Porto y esto pueda justificar, al menos en parte, las cifras de prevalencia relativamente bajas que se encuentran en el estudio, también inferiores a los valores medios notificados en otras zonas del país como Lisboa donde se alcanzan valores de 56,2 casos/100.000 habitantes o las notificadas, teniendo en cuenta la totalidad de la nación, de alrededor de 54 casos/100.000 habitantes. Asimismo, las cifras de incidencia son bajas, inferiores a las halladas en estudios de España e Italia, y esto puede ser debido a la misma razón que hemos referido para la prevalencia y también al hecho de haber considerado “constante” la población de referencia del distrito de Braga durante toda la duración del periodo de estudio. A pesar de estas diferencias con respecto a los valores de incidencia y prevalencia el equipo investigador sí encuentra similitud en las características demográficas y clínicas de los pacientes cuando estos datos son comparados con otros estudios similares del propio país y de países vecinos.

Los estudios epidemiológicos de otros países europeos son más escasos que los llevados a cabo en Francia, los países nórdicos, las Islas Británicas o Italia.

6.2.7. Alemania

En Alemania se estableció un registro de EM, a nivel nacional, en el año 2001 aunque los datos recogidos en él no se pueden considerar representativos de la totalidad de la población afectada por la enfermedad en el país, aproximadamente 100.000-140.000 pacientes, ya que un número considerable de centros sanitarios no han notificado en este registro los datos epidemiológicos de sus casos de EM mientras que sí lo han hecho un gran número de instituciones sanitarias dedicadas a la rehabilitación donde existe un gran número de pacientes con formas, habitualmente, muy evolucionadas de la enfermedad lo que puede “sesgar” los resultados y las cifras obtenidas.

En 2014 Höer y colaboradores, [339], publican un estudio cuyo objetivo es conocer, a través de la estimación de las cifras de la enfermedad en la región de Baviera, el consumo de recursos sanitarios por parte de estos pacientes. Para ello estudian a la población bávara entre 2005 y 2009 e identifican un total de 30.400 pacientes (73 % eran mujeres) lo que, estimando la totalidad de la población alemana, permitiría hacer el cálculo teórico de la existencia de entre 101.702 y 142.856 pacientes, en 2005 y 2009 respectivamente, en todo el país. La EMRR era la forma de diagnóstico más frecuente en pacientes de menos de 40 años de edad mientras que la EMSP lo era entre los 40 y los 50 años, y por encima de esta última edad la forma más frecuente de la enfermedad era la EMPP. Los resultados del estudio son congruentes con los de otros publicados previamente en el país de manera que existe una ratio mujer/hombre aproximada de 3/1 y el mayor número de afectados se encuentra entre los 30 y 60 años de edad. Durante el periodo observacional, 2005-2009, se constató un incremento aproximado del 41,7% de los pacientes con EM en Baviera. Los autores no encuentran una explicación exacta que justifique este incremento de las cifras de prevalencia de la enfermedad, aunque plantean que la actualización de los criterios diagnósticos permite hacer un diagnóstico más precoz de los casos, incluso en el momento en el que el paciente sufre el primer evento desmielinizante (SDA), mediante el uso sistemático de la RM. Aunque los autores señalan que este estudio no puede compararse, de manera directa, con los realizados sobre observaciones de base poblacional sí que evidencian que los resultados en las cifras de prevalencia e incidencia son concordantes con las obtenidas en otros estudios alemanes como el llevado a cabo en el sur de la región de Baja Sajonia, [340], o en Erfurt, en la región de Thuringia, [49], en el que de manera prospectiva se estudió a la población desde 1998 hasta 2002 y se obtuvo una tasa cruda de prevalencia de 128 casos/100.00 habitantes y de incidencia anual de 8,0 casos/100.000 habitantes/año constituyendo la más elevada de las notificadas hasta ese momento en Alemania y demostrando un claro aumento de los casos, sobre todo benignos, entre las mujeres, así como con las conclusiones del metaanálisis, publicado en 2010, [48], en el que se demuestra el incremento de estas cifras, en las tres-seis últimas décadas y sobre todo entre las mujeres lo que, en último término, se traduce en un considerable aumento del gasto sanitario, de tipo directo e indirecto, generado por el tratamiento de estos pacientes con una

6.2. Otros estudios epidemiológicos

enfermedad crónica, típica de los grupos de edad que se encuentran habitualmente en edad laboral y con una esperanza de vida media de al menos 30-40 años después de realizado el diagnóstico.

Otros estudios alemanes interesantes desde el punto de vista epidemiológico son los que han analizado la posible relación de la enfermedad con diferentes regiones del genoma, además de las ya claramente conocidas HLA-DR del CMH, y que se han notificado en otros estudios como “predisponentes” a aumentar el riesgo de desarrollo de la enfermedad. Entre estos trabajos cabe destacar el publicado recientemente por Dankowski y colaboradores, [341] en el que han conseguido replicar, en la población alemana, los hallazgos notificados en dichos estudios entre el riesgo de EM y ciertos polimorfismos de nucleótidos simples en 7 regiones del genoma localizadas fuera del complejo HLA.

Asimismo, también en Alemania, se han publicado trabajos epidemiológicos en EM que estudian aspectos “especiales” de la enfermedad como son su incidencia y prevalencia en la población pediátrica, como el llevado a cabo por Reinhardt y colaboradores, [342]. Se realiza un periodo de seguimiento prospectivo desde el 1 de enero de 2009 hasta el 31 de diciembre de 2011 y se trata de identificar a aquellos pacientes con EM, de edad igual o inferior a 15 años, que cumplan criterios diagnósticos de McDonald 2005, [75]. De esta manera se encontraron 126 pacientes que cumplieran todos los requisitos necesarios para entrar a formar parte del estudio, de los cuales 35 pertenecían a la región de Renania del Norte- Westphalia, aunque al utilizar el método de “captura-recaptura” se estimó que la cifra encontrada en esta región tendría que haber sido de 63 casos. Se utilizó como referencia Renania del Norte-Westphalia porque en esta región residen, aproximadamente, el 23 % de los niños y adolescentes de menos de 15 años de todo el país de manera que podría ser considerada suficientemente representativa de la totalidad de la población alemana de estos grupos de edad. Si se aplica el método de “captura-recaptura” los 126 pacientes identificados tendrían que haber sido aproximadamente 227 lo que originaría una tasa cruda de incidencia anual de 0,64 casos/100.000 habitantes/año, aunque las cifras fueron 30 veces más elevadas en los grupos de edad más

avanzados, 14-15 años, con 2,64 casos/100.000 habitantes/año frente a los de menos de 10 años donde únicamente se alcanzaba una tasa de 0,09 casos/100.000 habitantes/año. Estudios previos realizados en Alemania, utilizando los criterios diagnósticos de Poser, [28], y sin usar el método de “captura-recaptura”, habían notificado cifras de incidencia un 50 % menores que las del estudio de Reinhardt. La totalidad de los pacientes tenían una forma RR en el momento del diagnóstico y aproximadamente la mitad de ellos tuvieron un debut clínico multifocal. La ratio mujer/hombre fue similar a la encontrada en otros estudios al igual que la proporción de formas familiares que alcanzó un 14 % cuando los resultados publicados en otros trabajos similares la sitúan entre 6 % y 23 %. La conclusión final de los autores es que sus resultados son pues superponibles a las de otros trabajos similares excepto por el incremento de las cifras de incidencia que se encontraron al utilizar los criterios diagnósticos de McDonald 2005 y el método de “captura-recaptura”.

6.2.8. Holanda

En el año 2012 se publicó un trabajo epidemiológico de EM llevado a cabo en Holanda por el equipo de investigadores encabezado por Kramer, [343] en el que se analizaba la incidencia de la enfermedad en el país durante el periodo 1996-2008 tomando como referencia un estudio previo que la había estimado en los Países Bajos, entre 1985-1990, en aproximadamente 3 casos/100.000 habitantes/año frente a los 4,3 casos/100.000 habitantes/año que se encontraron, unos años después, como valor medio anual considerando el conjunto de todo el continente, [344]. Durante el periodo de estudio y tomando como base poblacional la constituida por 648.656 habitantes, se identificaron 796 potenciales pacientes con EM, aunque, tras realizar una adecuada revisión de las historias clínicas, únicamente 547 casos fueron considerados prevalentes, 146 como incidentes “probables” y 103 como incidentes “posibles”. La edad media de los casos incidentes en el momento del diagnóstico era de 39 años y, del total de los casos, el 79 % eran mujeres. El tiempo medio transcurrido entre los primeros síntomas de la enfermedad y el diagnóstico definitivo fue de 32 meses antes de 1998 y, a partir de 2005, descendió drásticamente hasta los 2 meses. La tasa de incidencia anual entre los ca-

6.2. Otros estudios epidemiológicos

Los casos confirmados fueron de 4,8 casos/100.000 habitantes/año y considerando los casos incidentes confirmados y probables alcanzó un valor de 6,3 casos/100.000 habitantes/año. Considerando el periodo 1996-2005 la incidencia media era de 4 casos/100.000 habitantes/año y a partir de esta fecha se incrementó hasta 9 casos/100.000 habitantes/año en 2007-2008 lo que permite confirmar un aumento estadísticamente significativo de la incidencia durante el periodo 2005-2008 considerando ambos sexos, aunque entre los hombres, a diferencia de lo ocurrido con las mujeres, este incremento no alcanzó la significación estadística. Entre las mujeres el pico de máxima incidencia se registró entre los 30 y 39 años mientras que en el caso de los hombres esto ocurrió dos décadas después, entre los 50 y 59 años.

Los autores discuten sobre la posible influencia latitudinal en el aumento referido de la incidencia en Holanda, aunque concluyen que aquella únicamente puede valorarse cuando se comparan los resultados con los de estudios similares realizados en países que se encuentran en latitudes comparables como es el caso de Alemania o el Reino Unido donde se encuentran cifras de 8 casos/100.000 habitantes/año en 1998-2002 y de 5,5 casos/100.000 habitantes/año en 1993-2000, respectivamente. Así mismo teorizan, como ocurre en otros muchos estudios de este tipo, sobre la posible influencia de la mejora en las técnicas de diagnóstico e identificación de los casos desde que se implementa el uso de la RM y se actualizan los criterios diagnósticos lo que permitiría encontrar formas “benignas” u oligosintomáticas de la enfermedad, aunque, en caso de tratarse exclusivamente de un “artificio” de este tipo y no de una representación de lo que está ocurriendo realmente con la frecuencia de la enfermedad, esta tendencia al alza de las cifras de incidencia tendría que tender a estabilizarse en los próximos años. Por último, atendiendo a que el incremento incidental parece exclusivamente significativo entre las mujeres, una vez más se razona si pueden existir factores medioambientales que lo lleguen a justificar como los cambios en los estilos de vida, la ocupación laboral, la edad de los embarazos y los partos, el tabaquismo o la exposición a la luz solar y los niveles de vitamina D, así como ciertas influencias alimentarias. Como posible debilidad del estudio los autores refieren que al tratarse de un análisis retrospectivo es posible que algunos pacientes no hayan sido identificados como casos incidentales durante el periodo estudiado de manera que la cifra real de este parámetro podría ser incluso mayor aún.

6.2.9. Hungría

El primer estudio epidemiológico de EM realizado en Hungría utilizando los criterios diagnósticos de McDonald, [74], [75], [73], se ha publicado en 2014 y ha sido realizado en el condado de Csongrád por Zsiros y colaboradores, [345]. Hasta la fecha, todos los estudios realizados en el país, habían utilizado los criterios de Poser, [28]. Se estableció como fecha de prevalencia el 1 de enero de 2013. Csongrád, 46°N, se encuentra en el sureste de Hungría y cuenta con una población de 421.827 habitantes según el censo del año 2011 de los cuales, el 85 % aproximadamente son de ascendencia húngara. Los pacientes neurológicos del área son atendidos, desde 1996, en el Departamento de Neurología de Szeged donde eran diagnosticados de EM, hasta 2001, en base a los criterios de Poser y a partir de esa fecha según los establecidos por McDonald. Se incluyeron todos los pacientes con EM definida o CIS que vivieran en el área geográfica de estudio el día de la prevalencia. De esta manera fueron identificados 379 pacientes lo que originó una tasa cruda de prevalencia de 89,8 casos/100.000 habitantes (128,6 casos/100.000 habitantes entre las mujeres y 46,6 casos/100.000 habitantes entre los hombres). La ratio mujer/hombre fue de 3,08/1. El 11 % de los pacientes tenían un CIS, un 69 % una EMRR, otro 14 % una EMSP y únicamente el 6 % una EMPP. La edad media de comienzo de los síntomas fue 31,4 años en el caso de los CIS, 31,7 años en las formas RR, 35,4 años en las EMSP y 47,3 en las PP. La duración media de la enfermedad en el caso de los CIS fue de 4,7 años, en las EMRR de 12,9, en las EMSP 21,7 y 8,5 años en las EMPP.

Así pues, los autores concluyen que Hungría tiene un riesgo medio-alto para el desarrollo de la EM y que está ha ido incrementándose en los sucesivos estudios epidemiológicos realizados en el país desde los 20 casos/100.000 habitantes notificados en 1961, hasta los actuales 89,8 casos/100.000 habitantes, pasando por valores de 37 casos/100.000 habitantes, en 1983, y 62 casos/100.000 habitantes en 1999, tal como recoge la literatura al respecto. Los resultados obtenidos son similares a los de otros países que también utilizan criterios de McDonald para la identificación de los casos como ocurre en Osona (España) en 2008, Verona (Italia) en 2001 y en Francia en el año 2004, con valores de 74, 96 y 94,7 casos/100.000 habitan-

6.2. Otros estudios epidemiológicos

tes, respectivamente. Es difícil comparar los resultados con los de países próximos a Hungría dado que en ellos apenas se realizan análisis de este tipo; por ejemplo, en Belgrado (antigua Yugoslavia) se notificó una cifra de 41,5 casos/100.000 habitantes en el año 1996, utilizando los criterios de Poser y en Herzegovina occidental, en 2003, utilizando criterios diagnósticos de McDonald 2001, la tasa cruda de prevalencia ajustada a la población europea estandarizada fue de 26,9 casos/100.000 habitantes, es decir, en ambos casos las cifras son inferiores a las del estudio húngaro pero esto probablemente sea debido a que se publicaron 10 años antes que éste aunque, por el contrario, en 1999, en Eslovenia y Croacia, utilizando los criterios de Poser de 1983, se hallaron cifras de 156,1 casos/100.000 habitantes en la tasa cruda de prevalencia, considerablemente superiores a las del estudio que estamos describiendo. Por supuesto, comparando los resultados con los de los países escandinavos u otros del norte de Europa, las cifras húngaras son claramente inferiores tal como cabría esperar en base a la influencia latitudinal de gradiente norte-sur.

6.2.10. Polonia

Pierzchala y colaboradores, [346], han publicado en 2015 un estudio epidemiológico, demográfico y clínico en la región de Alta Silesia, en Polonia, país en el que todavía no se ha establecido un registro nacional de pacientes con EM y donde la mayoría de estudios de este tipo se han realizado en regiones concretas excepto el llevado a cabo, a nivel nacional, entre mayo de 2008 y enero de 2009 en el que fueron incluidos 3.581 pacientes. Esta región polaca es la que tiene la mayor densidad poblacional de todo el país, población muy homogénea que habita un territorio altamente industrializado y sometido a elevados niveles de contaminación y polución ambiental. El estudio, de tipo transversal, se desarrolló en la Unidad de EM del Departamento de Neurología del Hospital Universitario de Silesia, ubicado en Zabrze, así como en otras Unidades de EM ubicadas en los 11 hospitales principales de la región. Se identificaron 640 pacientes con EM clínicamente definida según criterios de McDonald revisados en 2005, [75], que fueron seguidos, de manera prospectiva, desde febrero de 2011 hasta diciem-

bre de 2012. Desde el punto de vista de su grado de discapacidad fueron clasificados en tres grupos:

- 1) mínima, en el caso de que el valor en la EDSS estuviera entre 0 y 2.0 puntos.
- 2) moderada, cuando esta puntuación oscilaba entre 2.5 y 5.5 en dicha escala.
- 3) severa/muy severa, por encima de 6.0 puntos.

Los autores del estudio diseñaron un cuestionario en el que recogieron datos clínicos, demográficos y socioeconómicos de los pacientes, como edad, sexo, estado civil, nivel educacional, empleo, comorbilidades, hábito tabáquico, etc. Los resultados muestran una ratio mujer/hombre de 2,4/1, similar a la encontrada en un estudio polaco multicéntrico publicado en 2010 y a las notificadas en estudios de Dinamarca, Suecia o Alemania, a los que ya hemos hecho referencia en páginas previas. La edad media de comienzo de la enfermedad es algo inferior, 29,6 años, a la encontrada en un estudio polaco realizado entre 1993 y 1995 en la región de Szczecin, pero similar a la notificada por Lobinska en el estudio realizado entre 1996 y 2000 en Lublin. La mayor parte de los pacientes, alrededor del 70%, tenían una forma RR en el momento del diagnóstico. La tasa de prevalencia, a fecha 31 de diciembre de 2002, fue de 13,8 casos/100.000 habitantes teniendo en cuenta que la población de la región, en esa fecha, es de 4.615.870 habitantes lo que, según concluyen los autores, no reflejaría, en absoluto, las cifras reales lo que puede estar relacionado con la forma de identificar a los pacientes que se hizo a partir de algunas Unidades de EM de la región pero no de la totalidad de ellas lo que sin duda originaría una pérdida de identificación de muchos casos prevalentes como también es muy probable que ocurriera con pacientes de edades avanzadas o en muy avanzado grado de discapacidad funcional que, posiblemente, no sean seguidos en ningún centro hospitalario. Si además de esto tenemos en cuenta la carencia de datos epidemiológicos globales en el país debido a la ausencia de un registro de carácter nacional, este estudio habría de considerarse más bien de tipo descriptivo de las características demográficas de los pacientes que puramente epidemiológico según el concepto clásico de este tipo de análisis tal y como hemos venido describiendo a lo largo de apartados anteriores en este mismo trabajo.

6.2.11. Repúblicas Balcánicas

En los países que antaño formaban Yugoslavia (Bosnia-Herzegovina, Croacia, Serbia, Kosovo, Eslovenia) también se están realizando estudios epidemiológicos en EM, algunos de ellos harto interesantes para nosotros por la ubicación geográfica de dichas naciones y su proximidad a la cuenca mediterránea, siendo en ambos aspectos comparables a España.

Eslovenia

En el año 2006 Peterlin y colaboradores, [347] publican un trabajo epidemiológico llevado a cabo, en conjunto, en dos zonas geográficamente próximas de Croacia y Eslovenia, Gorski kotar y Kocevje, respectivamente, consideradas como el límite geográfico entre las poblaciones germanoparlantes y las de lengua eslava de la Europa Central. Ambas regiones son geográfica, histórica, lingüística y antropológicamente muy similares y en ambas se han realizado, anteriormente, estudios epidemiológicos de EM. La población conjunta de ambas regiones, en 1999, es de 57.258 habitantes. Las dos se ubican, latitudinalmente, a 45°N. Existe en ambas una fuerte influencia alemana dadas las migraciones desde Franconia, Tirol, Tübingen y Carynthia. Los hospitales principales que prestan asistencia sanitaria asientan en Rijeka (Croacia) y Ljubljana (Eslovenia). Se estableció como fecha de prevalencia el 1 de junio de 1999 y se utilizaron los criterios diagnósticos de Poser, [28], para EM clínicamente definida y posible. Se identificaron un total de 87 pacientes (51 mujeres y 36 hombres lo que supone una ratio 1,41/1, respectivamente) lo que da lugar a una tasa cruda de prevalencia de 151,9 casos/100.000 habitantes. La edad media, en la fecha de prevalencia, era de 47,6 años (47,8 años en las mujeres y 47,5 años en los hombres) y la edad media en el momento del diagnóstico, 29,1 años. El tiempo medio de evolución de la enfermedad, desde el comienzo de los síntomas hasta la fecha de prevalencia fue de 20,4 años. Un 28,7% de los pacientes (25 casos) tenían parientes de primero, segundo o tercer grado con historia de EM. Las conclusiones de los autores son que las zonas estudiadas pueden ser consideradas de alto riesgo para la enfermedad confirmando los resultados de estudios previos en los que se alcanzaban valores de

124,3 casos/100.000 habitantes en Gorski kotar, en 1986, y de 118 casos/100.000 habitantes en Kocevje y Ribnica (Eslovenia) en 1987 mientras que al analizar las cifras de prevalencia en cada uno de los dos países, en conjunto, se obtenían cifras significativamente inferiores, 24,5–65,2 casos/100.000 habitantes en Croacia y 83 casos/100.000 habitantes en Eslovenia lo que estaría en consonancia con los riesgos medios-altos de la enfermedad en los países centroeuropeos exceptuando algunos *clusters* localizados en zonas de la República Checa y de Hungría que parecen asociados a elevada contaminación ambiental relacionada con la elevada industrialización de las mismas y la también elevada frecuencia de infecciones virales del tracto respiratorio superior. Otra de las conclusiones de los autores es que la frecuencia de formas familiares de la enfermedad es superior a la notificada en los estudios previos realizados en ambas zonas, aunque también señalan que, en zonas de agrupación de casos, *clusters*, es frecuente un incremento en el número de casos de agregación familiar aunque, en este estudio y a diferencia de lo comunicado en las formas de agrupación familiar observadas en Cerdeña, ninguno de los casos era descendiente de uniones consanguíneas. También les resulta llamativo a los autores que exista, entre las formas familiares, una mayor proporción de formas PP a las que cabría esperar en base a los datos publicados en la literatura científica. Y, para finalizar, en el artículo se hace referencia a una menor edad en el momento de inicio de los síntomas y una relativa mayor frecuencia de casos entre los varones en relación con otros estudios epidemiológicos de características similares.

Croacia

En Croacia se ha desarrollado uno de estos trabajos, en la ciudad de Čabar, publicado en 2010, por Perković y colaboradores, [348]. Esta ciudad se localiza en el noroeste del país, en la proximidad de la frontera con Eslovenia, y está habitada por 4.387 personas según el censo de 2002. La ciudad, y la región en la que asienta, tienen ciertas características, sobre todo en lo concerniente a sus hábitos dietéticos, que le confieren un especial interés epidemiológico en EM como posteriormente analizaremos. Los datos de los pacientes se obtuvieron de los registros de la Unidad de Neurología del Hospital Clínico de Rijeka y de otros hos-

6.2. Otros estudios epidemiológicos

pitales croatas con unidades de neurología, rehabilitación, neuroradiología y neurofisiología. Para poder establecer comparaciones adecuadas con estudios previos se utilizaron los criterios diagnósticos de Poser para EM clínicamente definida y probable, [28]. El día de prevalencia, 31 de diciembre de 2001, se identificaron un total de 29 pacientes lo que originaba una tasa de prevalencia de 205,7 casos/100.000 habitantes. Los grupos de edad donde existía una mayor prevalencia de la enfermedad eran los 45-49 años y los 30-34 años y la ratio hombre/mujer era, curiosamente, de 1,11/1. La edad media de los pacientes, el día de prevalencia, fue de 45,06 años (43,15 años para las mujeres y 46,83 para los hombres). La edad media de comienzo de la enfermedad fue de 28,39 años (25,92 años entre los hombres y 30,69 años entre las mujeres). El tiempo medio de evolución de la enfermedad desde el comienzo de los síntomas hasta el día de prevalencia fue de 27,18 años (30,54 años entre las mujeres mientras que en los hombres era de 22,9 años) y el tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico fue de 4,52 años (5,00 años en el sexo femenino y 3,94 años en el masculino). El 71 % de los pacientes tenían una forma EMRR, un 14 % se comportaban como EMPP, otro 6 % eran formas PR y el 9 % restante lo eran SP. La tasa media anual de incidencia durante el periodo de estudio fue de 5,52 casos/100.000 habitantes/año y alcanzó sus valores más elevados durante el quinquenio 1984–1988. La tasa anual de mortalidad fue de 2,76 casos/100.000 habitantes/año. Hasta un 52,63 % de los casos identificados en la ciudad de Čabar (10 de 19) tenían familiares afectados por la enfermedad (sobre todo primos y, en menor medida, hermanos). Los autores observan como las cifras de prevalencia de la enfermedad en la zona son extremadamente altas incluso cuando se comparan con las de otras localizaciones del mismo país como Istria (40,6 casos/100.000 habitantes) o Rijeka (59,6 casos/100.000 habitantes) pero reproducen las obtenidas en estudios similares realizados anteriormente, 1985–1986, en esta misma ubicación lo cual indica que posiblemente existan factores genéticos o hereditarios, sobre todo teniendo en cuenta que todos los pacientes identificados son del grupo étnico croata pero sus antepasados proceden de Alemania y ese es su *background* genético por tanto similar al de los pobladores actuales de Sajonia y Thuringia donde también se encuentran tasas elevadas de prevalencia, y también ambientales, como ciertos hábitos dietéticos, que puedan ser responsables de esta agrupación de casos en esta localización geográfica. Los resultados

podrían interpretarse como la existencia en esta zona del país de un “*pseudocluster*” de la enfermedad tal como señala el equipo investigador.

El mismo equipo investigador liderado por Perković publica ese mismo año 2010 otro artículo relacionado con la posible influencia de ciertos factores dietéticos en la tan elevada frecuencia de la enfermedad en Čabar, [349]. En el trabajo señalan que las costumbres culinarias y dietéticas de los habitantes de la zona están basadas en recetas tradicionales, heredadas de Austria-Hungría, desde finales del siglo XIX y principios del XX sin haberse modificado, de manera significativa, desde entonces. La alimentación habitualmente contiene un exceso calórico respecto a los requerimientos diarios del individuo y está basada, fundamentalmente, en alimentos ricos en grasas saturadas como el cerdo, la mantequilla, la leche natural y las carnes ahumadas, así como los huevos. Los vegetales fundamentales de la dieta son las patatas y la col mientras que los de hoja verde y las frutas frescas no se consumen más que una o dos veces a la semana. Con respecto a los cereales cabe señalar que el trigo, la avena y la cebada son los más habitualmente utilizados. Suele cocinarse utilizando manteca de cerdo y los aceites vegetales no suelen utilizarse más que para el aderezo de las ensaladas. En el estudio se identifican 19 pacientes que cumplen criterios de Poser, [28], pertenecientes al área de Čabar, y se comparan con 25 controles de la misma zona, y a todos ellos se les pasa un exhaustivo cuestionario que analiza sus hábitos dietéticos, desde la infancia hasta el mismo día en el que lo cumplimentan. Por supuesto a unos y a otros, pacientes y controles, se les realizan los oportunos ajustes por grupos de edad y sexo y también se investigan y analizan los antepasados de todos ellos para asegurar que, al menos las 4 generaciones anteriores, han nacido y vivido en la zona geográfica de estudio. El cuestionario se realizó “puerta a puerta” durante 2 semanas del año 2004 y constaba de 73 preguntas relacionadas con las características de la dieta de todos los individuos. El resultado final no mostró diferencias en el IMC de los pacientes y los controles. Los aspectos dietéticos que se evidenciaron como estadísticamente significativos en el incremento del riesgo de desarrollar EM fueron la cantidad de sal de la carne, el consumo frecuente de productos derivados de la avena (al igual que se ha evidenciado en otros países como Suecia, Dinamarca y Alemania, aduciéndose una posible relación entre la ingestión, junto con

6.2. Otros estudios epidemiológicos

este cereal, de algún virus potencialmente patógeno para la mielina), la ingesta de alcohol, y los alimentos ricos en grasas saturadas de origen animal como el cerdo. Por el contrario, entre los controles, el consumo de vegetales y frutas frescas era más frecuente al igual que ocurría con el pescado azul (ricos en ácidos grasos omega-3, al igual que ocurre en las poblaciones costeras de Noruega) y el de agua dulce. Las carnes curadas al aire libre también resultaron ser, al menos aparentemente, más sanas que las ahumadas y son las que ingieren con mayor frecuencia los controles sanos a diferencia de lo que ocurre con las ahumadas y los pacientes con EM de manera que se piensa que los nitritos y nitrofenoles existentes en el humo utilizado en este proceso podrían ser los responsables de la alteración de la respuesta inmune que podría dar lugar al comienzo de la enfermedad. La lactancia materna, el consumo de patatas, así como la ingesta de té o café no mostraron ninguna relación significativa con el riesgo de enfermar al igual que, curiosamente, la ingesta de salchichas preparadas con sangre o hígado. Los autores concluyen que estos resultados son similares a los obtenidos en otros estudios a nivel mundial e hipotetizan sobre el mecanismo que podría inducir la desmielinización como son el efecto tóxico propio de algunos alimentos, reacciones de tipo alérgico inducidas por dichos alimentos o ingestión, junto a la comida, de diferentes patógenos infecciosos. La relación entre el consumo de grasas saturadas y el riesgo de EM es discutida de manera que hay estudios que parecen apoyarla, como algunos realizados en Italia, mientras que en otros no ha podido demostrarse, como algunos llevados a cabo en Israel y algo similar parece ocurrir con la ingesta de ácidos grasos insaturados, como el linoleico, que podría desempeñar un papel “protector” en el curso evolutivo de la enfermedad aunque aún son escasas las investigaciones llevadas a cabo a este respecto.

Bosnia-Herzegovina

En Bosnia-Herzegovina se realiza un estudio cuyos resultados se publican en 2010, [350]. Las zonas estudiadas son el cantón occidental de Herzegovina y el cantón Neretva-Herzegovina, localizados en el suroeste de Bosnia-Herzegovina, entre 42°N y 43°N. Ambas zonas tienen una baja tasa de natalidad y una considerable tasa de emigración. La asistencia especializada

neurológica se desarrolla en el Hospital Universitario y el Centro Médico Regional de Mostar y en el Hospital General de Konjic. El día de prevalencia del estudio, 31 de diciembre de 2006, la población total de ambas regiones era de 309.712 habitantes. Se utilizaron como criterios diagnósticos para la identificación de los pacientes los de McDonald 2005, [75]. El 31 de diciembre de 2006 se encontraron 96 pacientes, 63 mujeres (65,5 % del total) y 33 hombres (34,5 %) lo que supuso una ratio mujer/hombre 1,5/1 y una tasa cruda de prevalencia de 30,99 casos/100.000 habitantes/año, ligeramente mayor que la establecida en esta misma región en 2003, con 26,9 casos/100.000 habitantes. La mayor parte de los pacientes, 96,9 %, tenían edades comprendidas entre los 15 y 64 años y el resto eran mayores de 65 años; no había ningún paciente con menos de 15 años de edad. Las cifras de prevalencia más elevadas se encontraron en Posusje (49,6 casos/100.000 habitantes) y en Capljina (42,3 casos/100.000 habitantes) mientras que en Neum y en Ravno no se evidenció la existencia de ningún paciente en la fecha de prevalencia. La tasa anual media de incidencia desde el 1 de enero de 1997 al 31 de diciembre de 2006 fue de 1,7 casos/100.000 habitantes/año, aunque las cifras más elevadas se obtuvieron en 2001, 3,35 casos/100.000 habitantes/año, y las más bajas en 2005 donde no se identificó ningún caso incidente. La edad media de los pacientes el día de prevalencia fue de 41,4 años (41,8 años entre las mujeres y 40,7 años entre los hombres) y la edad media en el momento de comienzo de la enfermedad fue de 30,7 años (31,1 años entre las mujeres y 29,9 años entre los hombres). El tiempo medio de evolución de la enfermedad desde el inicio de los síntomas hasta el 31 de diciembre de 2006 fue de 10,7 años (10,7 años entre las mujeres y 10,8 años entre los hombres). El 60,4 % de los pacientes tenían una EMRR, un 28,2 % una EMSP, el 9,4 % una forma PP y únicamente un 1 % se comportó de manera PR. No se evidenciaron diferencias significativas entre sexos al considerar la frecuencia de las EMRR y de las EMSP y, curiosamente, las formas PP fueron más frecuentes entre las mujeres. La discusión de los autores versa sobre los cambios temporales que han experimentado las cifras de prevalencia en Bosnia y Herzegovina desde los primeros estudios realizados, en los años 50 del siglo XX, donde se notificaban valores tan bajos como 0,5 – 1 casos entre los 2.800.000 habitantes de la región de Sarajevo; en 1981, en Tuzla, se comunican tasas de prevalencia de 7,8 casos/100.000 habitantes y durante el periodo 1982–1987, las cifras de incidencia oscilan

6.2. Otros estudios epidemiológicos

entre 1,3–2,3 casos/100.000 habitantes/año en esta misma localización; en Sarajevo, en el periodo 1996–2000 se notifica una cifra de 16,6 casos/100.000 habitantes como tasa de prevalencia y, finalmente, en 2007, como ya hemos referido anteriormente, se encuentra una cifra de 27 casos/100.000 habitantes en la región occidental de Herzegovina. Las cifras de incidencia y prevalencia son similares a las encontradas en regiones próximas de la vecina Croacia como Dubrokniv-Neretva, Sibeni-Knin o Zadar. Los autores también refieren que, debido a la guerra civil sufrida en el país balcánico, posiblemente haya variado el patrón demográfico de la enfermedad ya que se calcula que han emigrado unas 40.000 personas y han inmigrado alrededor de 6.000 y también se ha comprobado como existe un mayor número de casos entre las mujeres que antes del conflicto bélico lo que, una vez más, parece confirmar la mayor “sensibilidad” de las mujeres a ciertas influencias ambientales como precipitantes del desarrollo de la enfermedad. La conclusión final del estudio es que Bosnia-Herzegovina es una zona de riesgo medio-alto de EM.

Kosovo

De las escasas publicaciones epidemiológicas procedentes de Kosovo haremos referencia al estudio publicado en 2014 por el equipo de Zequiraj, [351] de la Unidad de Neurología del Centro Clínico Universitario de Prishtina. Se trata de un estudio retrospectivo, prospectivo y clínico cuyo objetivo es establecer la incidencia y prevalencia de la enfermedad, así como describir las características clínicas de los pacientes prestando especial interés en el grado de discapacidad determinado mediante la EDSS. Para ello se analizan los datos obtenidos en las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de EM, entre 2003 y 2012, en este Centro Clínico de Prishtina, ciudad ubicada en latitud 43°N. En la fecha de prevalencia, se identificaron un total de 412 pacientes que cumplían los criterios de McDonald, [74], lo que suponía una tasa cruda de prevalencia de 19,6 casos/100.000 habitantes y de incidencia de 0,95 casos/100.000 habitantes/año mientras que la de mortalidad era de 0,14 casos/100.000 habitantes/año. La máxima incidencia se produce entre los 20 y 40 años de edad, sobre todo alrededor de los 30 años. Del total de los pacientes, 284 (68,9%) eran mujeres y 128 (31,1%)

hombres, lo que constituye una ratio 2,31/1 a favor del sexo femenino. La mayor parte de los pacientes, 173 (42% del total) tenían edades comprendidas entre los 30 y 39 años, mientras que únicamente 5 enfermos (1,2% de toda la cohorte) tenían entre 60 y 69 años. El 72,3% de los pacientes (298) presentaban una forma RR, otro 22,6% (93) tenían una forma SP y el restante 5,1% (21) cursaban como EMPP. Se disponía de información respecto a la puntuación EDSS en 295 casos (71,6% del total de los enfermos) mientras que en los 117 casos restantes (28,4%) se carecía de este dato de manera que los resultados finales mostraron que 231 pacientes tenían una puntuación entre 0 y 3.5, 44 pacientes se situaban entre 4.0 y 6.5 y 20 pacientes estaban entre 7.0 y 9.0 puntos. La conclusión final de los autores es que Kosovo es un país de riesgo bajo-medio para la enfermedad con cifras de incidencia y prevalencia ligeramente inferiores a las notificadas en países de su entorno como Albania, Croacia, Eslovenia, Serbia y Bosnia-Herzegovina.

Serbia

Toncev y colaboradores, [352] realizan un estudio epidemiológico en Serbia, en el distrito de Sumadija (43°N-44°N), cuyos resultados se publican en 2011. Este distrito tiene una población de 298.778 habitantes según el censo de 2002 y la práctica totalidad de ellos (90%) son pertenecientes al grupo étnico serbio lo que confiere, en este aspecto, una gran homogeneidad al conjunto de sus habitantes. El estudio se llevó a cabo en el Centro Clínico Universitario de Kragujevac ya que es el único centro hospitalario del distrito de Sumadija donde se realizan diagnósticos de EM. El periodo de estudio se extendió desde el 1 de enero de 1992 hasta el 31 de diciembre de 2006 analizando los archivos clínicos de manera retrospectiva. Se utilizaron los criterios diagnósticos de McDonald, [74], y se estableció como día de prevalencia el 31 de diciembre de 2006. Se identificaron 194 pacientes de los cuales el 69,2% (122) eran mujeres y el 37,1% restante (72), hombres lo que supuso una ratio mujer/hombre de 1,7/1. La tasa cruda de prevalencia fue de 64,9 casos/100.000 habitantes (49,3 casos/100.000 habitantes entre los hombres y 79,9 casos/100.000 habitantes para las mujeres) aunque al ajustar los valores según estandarización de la edad poblacional los resultados definitivos serían 51,2

6.2. Otros estudios epidemiológicos

casos/100.000 habitantes (37,6 casos/100.000 habitantes en el caso de los hombres y 64,5 casos/100.000 habitantes entre las mujeres). Las cifras más elevadas de prevalencia se obtuvieron entre los 30-39 años de edad entre las mujeres y los 40-49 años entre los hombres. La edad media de los pacientes, en la fecha de prevalencia, fue de 43,1 años (44,7 años entre los hombres y 42,2 años en el grupo de las mujeres). La media de duración de la enfermedad fue de 8,9 años (8,3 años los hombres y 9,2 años las mujeres). Únicamente 4 pacientes (3 mujeres y un hombre) tenían un pariente de primer grado afectado por EM. La edad media de los pacientes al inicio de la enfermedad fue de 34,2 años, 33,02 años entre los varones y 36,17 años en el caso de las mujeres, lo que supone una diferencia estadísticamente significativa, siendo la más joven, en el momento del debut sintomático, una paciente de 14 años y el mayor, en ese mismo momento, un hombre de 58 años. Con respecto a las formas clínicas, el día de prevalencia había 125 pacientes (64,4% del total) con EMRR, 62 (32%) con EMSP y únicamente 7 casos (3,6%) con un curso PP. Los autores concluyen, a la vista de estos datos, que existe un incremento significativo de la prevalencia de la enfermedad cuando se comparan los resultados con los estudios llevados a cabo anteriormente en el propio país, como el desarrollado entre 1985 y 1996 en Belgrado en el que, el 31 de diciembre de 1996, se notificó una tasa de prevalencia de 41,5 casos/100.000 habitantes. Una de las debilidades del estudio es no haber podido calcular las cifras de incidencia de la enfermedad, hecho que los autores justifican en base a las de sobra conocidas circunstancias políticas, económicas y sociales que sufrió el país, perteneciente a la antigua Yugoslavia, durante esta década de los 90 en relación con la guerra civil que se tradujeron, entre otras cosas, en un franco deterioro de la calidad de los servicios sanitarios lo que, con toda seguridad, influiría en la identificación y diagnóstico de los pacientes originando un sesgo, a la baja, en estos resultados estimados de incidencia. En definitiva, los autores afirman que las cifras de prevalencia de la EM en el distrito serbio de Sumadija son similares a los hallados en otros países del sureste europeo y lo sitúan en una zona de riesgo medio-alto para la enfermedad.

6.2.12. Moldavia

En este mismo año 2016 ha aparecido un estudio epidemiológico realizado en Moldavia, república perteneciente antiguamente a Rumanía, por parte de Marcoci y colaboradores, [353]. La República de Moldavia (45°N-48°N) tiene una población, el 1 de enero de 2012, de 3.559.541 habitantes la mayor parte de los cuales tienen ancestros rumanos, rusos y ucranianos. La obtención de datos para el estudio se llevó a cabo a partir de los archivos del Instituto de Neurología y Neurocirugía de Chisinau, así como de los de otros centros hospitalarios de Moldavia, durante el periodo 2008-2014. Se utilizaron los criterios diagnósticos de McDonald 2011, [73]. El día de prevalencia, 31 de diciembre de 2012, se encontraron 747 pacientes lo que daba una lugar a una tasa cruda de prevalencia de 20,9 casos/100.000 habitantes (25,7 casos/100.000 habitantes entre las mujeres y 15,8 casos/100.000 habitantes entre los hombres) aunque, al estandarizar estos valores de acuerdo con la población europea de 2012, los resultados definitivos serían 20,2 casos/100.000 habitantes (24,3 casos/100.000 habitantes entre el sexo femenino y 15,5 casos/100.000 habitantes entre el masculino). Las cifras de prevalencia más elevadas se encontraron entre los 40 y 49 años de edad. La edad media de la cohorte, el día de la prevalencia, era de 44,1 años en el grupo de las mujeres y 42,8 años en el de los hombres (sin diferencias significativas). La ratio mujer/hombre era de 1,63/1. En el comienzo de la enfermedad la proporción de formas RR es hasta 4 veces superior a las de las formas de tipo progresivo. El tiempo medio de diagnóstico fue de 3 años desde el inicio de los síntomas siendo la mediana de 1 año y el rango total de 0-31 años. Los autores resuelven que Moldavia se encuentra en una zona de bajo riesgo de la enfermedad con valores de prevalencia ligeramente inferiores a los notificados en estudios de países de su entorno. Un dato llamativo es que la prevalencia es menor en las zonas urbanas que en las rurales lo cual puede estar relacionado con diferentes influencias medioambientales como se ha postulado en estudios que evidencian este mismo hallazgo. Al igual que el estudio serbio que hemos descrito previamente tampoco en éste se han calculado las cifras de incidencia debido a las limitaciones existentes en las fuentes de investigación.

6.2.13. Grecia

En Grecia no abundan, en los últimos años, los estudios epidemiológicos convencionales siendo uno de los últimos publicados, en 2008, el llevado a cabo por Papathanasopoulos y colaboradores, [354] en el que se notificaron tasas crudas de prevalencia, en la zona nororiental del país, de 119,61 casos/100.000 habitantes, el día 31 de diciembre de 2006, lo que supone un significativo incremento de este valor al compararlo con el obtenido 23 años antes, en 1984, en esta misma ubicación geográfica, que había sido de 10,1 casos/100.000 habitantes. Algo similar ocurrió con la tasa anual media de incidencia que pasó de 2,71 casos/100.000 habitantes/año, durante 1984–1989, a 10,73 casos/100.000 habitantes/año en el lustro 2002–2006. La conclusión de los autores es que las cifras de prevalencia e incidencia encontradas fueron superiores a las esperadas pero parecidas a las evidenciadas en otras zonas mediterráneas como Sicilia o Estambul y que, por lo tanto, esta zona del país ha de ser considerada como de alto riesgo de la enfermedad. Dado que este artículo aparece referenciado en la revisión realizada por Kingwell, [251], de la que hemos hablado previamente no profundizaremos en más detalle en la descripción del mismo.

Por el contrario, sí queremos hacer referencia al trabajo publicado en 2011 por parte del equipo de Ioanna Kouri, [355], cuyo principal interés es el haber sido el primero realizado en Grecia en el que se analiza, como ya se había realizado previamente en otras naciones, la posible relación existente entre la EM y la prevalencia de los alelos HLA-DRB1*1501, HLA-DQB1*0602 y HLA-DQA1*0102 al ser estos los haplotipos considerados como de mayor susceptibilidad en la población caucásica de los países del norte de Europa y de Norteamérica. Para ello estudian 126 pacientes griegos con EM nacidos, o que lleven viviendo un prolongado periodo de tiempo, en la región de Epiro en la zona noroccidental del país, próxima a Albania y los comparan con 96 controles sanos, de las mismas características de edad y sexo, también naturales de la zona y que no tienen ni enfermedad desmielinizante ni otras patologías autoinmunes. Todos los pacientes cumplían los criterios diagnósticos de McDonald, [73]. Del total de los pacientes había 65 mujeres y 28 hombres, su edad media era de 39,5 años y la que

tenían en el momento del debut sintomático de la enfermedad eran 31,4 años mientras que la duración media de la enfermedad era de 9,1 años. Un 62 % de los pacientes tenían una EMRR, un 1,6 % eran formas PP y el 35,7 % restante se clasificaron como EMSP. La mayor parte de los pacientes tenían una puntuación inferior a 3.0 en la EDSS. El 19 % de los pacientes habían comenzado con una neuritis óptica, otro 28,5 % lo había hecho con clínica troncoencefálica/cerebelosa, el 46 % con clínica sensitiva y un 35 % con sintomatología motriz; obviamente el comienzo de algunos pacientes había sido de tipo multifocal. Los resultados del estudio demuestran que los tres haplotipos estudiados estaban presentes en el 21 % de los pacientes y únicamente en el 4,3 % de los controles sanos lo que resulta estadísticamente significativo ($p = 0,00067$) y, concretamente, el más frecuente de los tres entre los pacientes con EM era el HLA-DRB1*1501 que se evidenció en 34 % de ellos y solamente en 11 % de los controles lo que corrobora los resultados de la mayor parte de los estudios realizados en población caucásica y a diferencia de lo que concluyen algunos estudios realizados en población china, iraní, afroamericana o afrobrasileña donde la expresión de este alelo es inferior en los pacientes con EM frente a los sujetos sanos o, en todo caso, se expresa débilmente en ambos grupos de poblaciones, enfermos y controles. En otros estudios, a diferencia de este realizado en Grecia, no se ha encontrado esta asociación de “riesgo potencial” entre el alelo HLA-DQA1*0102 y el desarrollo de la enfermedad. Los autores llegan a la conclusión, además de lo expuesto previamente, de que no existen diferencias significativas entre estos alelos y el sexo de los pacientes, la edad de inicio de la enfermedad o el curso evolutivo de la misma como sí se ha sugerido en algunos estudios realizados en Irlanda o entre la población Ashkenazi o no-Ashkenazi. Tampoco se ha encontrado ningún tipo de relación entre los alelos HLA y la historia familiar de enfermedad a diferencia de lo sugerido con respecto al haplotipo DR15 que en algunos estudios sí parece estar relacionado con las formas familiares de la EM. Como consideración final el equipo de investigadores afirma que sus resultados son prácticamente superponibles a los de otros estudios de asociación genómica llevados a cabo en países del norte de Europa y en Norteamérica.

6.2.14. Rusia

Al igual que se comenta en el artículo de Kingwell, [251], al que hicimos referencia al comienzo de este capítulo apenas hemos encontrado estudios epidemiológicos recientes en Rusia ni en las repúblicas bálticas y, de los escasos que hemos podido identificar, la mayoría aparecen escritos en ruso y únicamente cuentan con una escueta traducción al inglés del *abstract* o resumen. De forma muy breve podemos hacer notar como dentro del vasto territorio de Rusia las cifras notificadas de la enfermedad son muy variables de manera que se encuentran tasas de prevalencia de 53,38 casos/100.000 habitantes y de incidencia de 2,16 casos/100.000 habitantes/año en el distrito administrativo noroccidental de Moscú durante el periodo 2008–2012 sobre una población total de 927.400 habitantes, [356], lo que hace concluir a los autores del estudio que esta zona ha de ser considerada como de alto riesgo de la enfermedad y que el incremento en las cifras de prevalencia que se evidencia al comparar estos resultados con los del trabajo realizado en Moscú durante los años 1991–1996 son debidos a una mejor y más precoz identificación de los casos, a la introducción de las terapias modificadoras de la evolución de la enfermedad y de los tratamientos sintomáticos de la misma, al aumento de la esperanza de vida de los pacientes con EM y de la población general pero no, al menos aparentemente, al incremento del número de casos nuevos entre la población en un determinado periodo de tiempo, es decir, la incidencia real de la EM. El mismo equipo investigador liderado por Boïko publica en 2014 que, en este distrito de Moscú, la ratio mujer/hombre es de 2,61/1, la duración media de la enfermedad se prolonga y también aumentan la proporción de pacientes con formas SP y el porcentaje de aquellos que tienen grados de discapacidad moderados/severos, [357]. En la región rusa de Krasnodar ubicada al sur del país, en las proximidades del Mar Negro y entre Ucrania y Georgia, se notifican cifras de prevalencia de 18,95 casos/100.000 habitantes y de incidencia de 2,18 casos/100.000 habitantes/año lo que la sitúa como una zona de riesgo medio para desarrollar la enfermedad, [358]. También en 2014 se publican los resultados del estudio realizado en la región de Rostov y en la de Bashkortostan en el que se evidencian diferencias tanto en las cifras de prevalencia, 38 casos/100.000 habitantes en Bashkortostan y 29,8 casos/100.000 habitantes en

Rostov, como en las de incidencia, 2,92 casos/100.000 habitantes/año y 0,73 casos/100.000 habitantes/año, respectivamente; los autores del trabajo explican las diferencias encontradas en base a diferencias étnicas y posibles influencias medioambientales, [359]. Finalmente, en las regiones del extremo oriental del país como Primorsky Krai y Vladivostok, se han obtenido cifras de prevalencia de 11,45 casos/100.000 habitantes y 16,2 casos/100.000 habitantes, respectivamente, así como de 2,49 casos/100.000 habitantes/año cuando lo que se considera es la incidencia, de manera que estas zonas del país deben ser consideradas como de riesgo medio para el desarrollo de EM, [360].

6.2.15. Turquía

Aunque no perteneciente al continente europeo, excepto por la pequeña zona de la ciudad de Estambul que en él asienta, haremos una breve mención, por el simple hecho de su ubicación geográfica en la cuenca mediterránea, de un estudio publicado en 2011 que se ha desarrollado en Turquía y que ha sido llevado a cabo por el equipo de Börü y colaboradores, [361], y que toma como referencia otro realizado unos años antes, 2006, en Maltepe, Estambul, en el que se evidenció una tasa de prevalencia de la enfermedad de 101,4 casos/100.000 habitantes. El estudio actual se desarrolla en tres áreas rurales turcas de la costa del Mar Negro (Kandira, Geyve y Erbaa) todas ellas con ubicación geográfica 40°N-41°N, aunque las dos primeras están próximas a Estambul y la última está localizada a una distancia aproximada de 500 kilómetros. La investigación se lleva a cabo, al igual que en el estudio de Maltepe, “puerta a puerta”, y los resultados finales demuestran que en Kandira, sobre una población total de 8.171 habitantes, se identificaron 5 pacientes con EM lo que supone una tasa cruda de prevalencia de 61 casos/100.000 habitantes, en Geyve, cuya población asciende a 17.016 habitantes, se encuentran 7 casos prevalentes de manera que la tasa cruda de prevalencia se sitúa en 41 casos/100.000 habitantes y, finalmente, entre los 28.177 habitantes de Erbaa hay un total de 15 casos de la enfermedad lo que equivale a una tasa cruda de prevalencia de 53 casos/100.000 habitantes. Haciendo una consideración global de las tres zonas la tasa cruda de prevalencia fue de 51 casos/100.000 habitantes. De los 27 pacientes, 20 eran mujeres y los 7 restantes, hombres lo que originó una relación mujer/hombre de 2,85/1. La edad media

6.3. Resumen

de la cohorte al inicio de la enfermedad fue de 30,5 años y en el momento del diagnóstico ascendía a 39,1 años. No se identificaron casos con agregación familiar. En el momento del diagnóstico 15 de los pacientes tenían una forma EMRR, 9 eran EMSP y solamente 3 eran formas PP. Los autores no encuentran una explicación exacta para justificar las considerables diferencias halladas en estas cifras de prevalencia con las que ellos mismos habían encontrado en el estudio realizado en Maltepe, Estambul, ubicado latitudinalmente en las mismas coordenadas norte respecto al ecuador y habiendo utilizado la misma metodología de investigación “puerta a puerta” y, además, siendo los habitantes de las cuatro regiones similares en cuanto a su raza o etnia, de origen turco, de manera que la única diferencia a la que podría ser atribuido este resultado es a la ruralidad de las tres regiones analizadas en el estudio frente al ámbito urbano de la ciudad de Estambul donde se realizó el trabajo de Maltepe, lo que apoyaría la teoría de la influencia medioambiental sobre los pacientes genéticamente predispuestos, aunque con respecto a estas diferencias de la frecuencia de la enfermedad entre zonas rurales y urbanas también parece existir cierta discrepancia en los resultados de diferentes estudios publicados. La conclusión final de los autores es que estas cifras de prevalencia permiten considerar a estas zonas del norte de Turquía como de elevado riesgo de EM al igual que lo notificado en otros países de la cuenca mediterránea como Grecia, Italia o España.

6.3. Resumen

A modo de conclusión sucinta de los capítulos previos, Epidemiología de la EM en España y en Europa, cabe señalar que hemos intentado realizar, en la medida de lo posible dada la cantidad de estudios epidemiológicos que se realizan en EM de manera continuada, una revisión de conjunto de aquella literatura publicada en estos últimos años que nos ha parecido más interesante bien por las características de los diseños metodológicos de investigación, por las áreas poblacionales estudiadas o por la relevancia de los resultados comunicados, sobre todo detallando con mayor minuciosidad aquellos trabajos desarrollados en España, Europa y, dentro de este continente, en países del entorno mediterráneo, para intentar tener una vi-

6. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EUROPA

sión global de la prevalencia e incidencia de la enfermedad en el momento actual en dichas localizaciones geográficas así como de los aparentes patrones o tendencias que parecen estar marcando la evolución de la misma y que, tal vez, puedan permitirnos estimar las cifras reales de esta patología en los próximos años y así adelantarnos en la organización, planificación y disposición de recursos sanitarios, para llevar a cabo una adecuada asistencia de nuestros pacientes.

7

OBJETIVOS

1. Determinar la Prevalencia de la Esclerosis Múltiple en el Área Sanitaria de Ferrol.
2. Determinar la Incidencia de la Esclerosis Múltiple en el Área Sanitaria de Ferrol.
3. Describir las características epidemiológicas de los pacientes con Esclerosis Múltiple en el Área Sanitaria de Ferrol.
4. Describir las características clínicas de los pacientes con Esclerosis Múltiple en el Área Sanitaria de Ferrol.

8

MATERIAL Y MÉTODOS

8.1. Geografía

El Área Sanitaria de Ferrol (ASF) se encuentra localizada en la zona noroccidental de España, en la provincia de La Coruña, Comunidad Autónoma de Galicia.

En la figura 8.1 podemos contemplar su situación geográfica con respecto al resto de las áreas sanitarias gallegas:



Figura 8.1.: Áreas Sanitarias de Galicia.

La latitud más septentrional del área, el cabo de Estaca de Bares, se ubica en latitud 43° 47' 30" norte y 7° 41' 18" oeste y la más meridional, en el municipio de Monfero, lo hace a 43° 19' 37" norte y 8° 02' 58" oeste.

El clima es, en general, húmedo y templado, aunque experimenta considerables diferencias a lo largo del año entre aquellos municipios de localización costera y los ubicados en el interior siendo en estos últimos donde también se encuentran las mayores elevaciones montañosas que llegan a alcanzar los 500-700 metros de altitud sobre el nivel del mar en algunos puntos de Monfero, A Capela y As Pontes de García Rodríguez. Considerando el municipio de Ferrol como la "cabeza" administrativa del área sanitaria podemos afirmar que su situación geográfica, en la parte septentrional de una amplia ensenada, frente al océano Atlántico, hace que la ciudad goce de un clima oceánico, con temperaturas suaves y precipitaciones frecuentes a lo largo de todo el año.

Desde un punto de vista administrativo el ASF se encuentra formada por los siguientes municipios o *concellos*:

- | | |
|---------------------------------|-----------------|
| – A Capela | – Mañón |
| – Ares | – Moeche |
| – As Pontes de García Rodríguez | – Monfero |
| – As Somozas | – Mugar dos |
| – Cabanas | – Narón |
| – Cariño | – Neda |
| – Cedeira | – Ortigueira |
| – Cerdido | – Pontedeume |
| – Fene | – San Sadurniño |
| – Ferrol | – Valdoviño |

8.2. Demografía

La población del ASF ha experimentado una considerable disminución desde los años 80 debido, fundamentalmente, a la crisis sufrida por el sector de la construcción naval en los astilleros de Ferrol y Fene, principal motor económico de la comarca, así como a la progresiva pérdida de actividad militar de la Armada Española, otro de los pilares socioeconómicos clásicos de la zona. De esta manera, y según datos publicados recientemente por el Instituto Gallego de Estadística (IGE), el número de habitantes de la totalidad del ASF a finales de 2015 es ligeramente inferior a los 195.000 habitantes, concretamente 194.834, mientras que en 2005 alcanzaba los 203.686 y en 2010 era de 201.885. De igual forma Ferrol, municipio más poblado del área sanitaria, no alcanza, en 2015, las 70.000 personas frente a las más de 87.000 que llegó a tener en 1980 cuando la urbe y su comarca soportaban una importante tasa de inmigración constituida fundamentalmente por individuos jóvenes que acudían atraídos por las abundantes oportunidades laborales existentes en aquel momento; a partir de la reconversión industrial, que afectó de manera significativa a los astilleros, esta llegada de población inmigrante comenzó a disminuir de manera progresiva y, a partir de la segunda mitad de la primera década del siglo XXI, coincidiendo con la crisis económica global en la que aún nos encontramos inmersos, no solamente se agrava esta caída de la inmigración si no que, además, se experimenta un fenómeno inverso, emigración, debido a las altas cotas de paro experimentadas en el municipio. En el resto de los *concellos* que forman parte del ASF las principales actividades económicas son la agricultura, la ganadería y el sector pesquero y también en ellos asistimos, en las últimas décadas, a un envejecimiento progresivo de la población favorecido por las bajas tasas de natalidad, la emigración de la población en edad de desempeño de sus funciones laborales y el incremento de la esperanza de vida relacionado con una evidente mejora, al igual que ocurre en el resto del país, de las prestaciones sociosanitarias.

Según datos publicados por el IGE la distribución poblacional del Área Sanitaria de Ferrol, atendiendo a municipios y grupos de edad (0–14 años, 15–64 años y 65 años en adelante), queda reflejada en la tabla 8.1:

	Grupos de Edad (años)			Total
	00-14	15-64	≥65	
Ares	683	3.682	1.470	5.835
Cabanas	344	2.092	864	3.300
Capela (A)	133	821	429	1.383
Cariño	327	2.455	1.373	4.155
Cedeira	736	4.314	2.024	7.074
Cerdido	96	709	476	1.281
Fene	1.367	8.319	3.596	13.282
Ferrol	7.600	43.177	17.898	68.675
Mañón	102	841	586	1.529
Moeche	87	735	482	1.304
Monfero	109	1.202	716	2.027
Mugardos	518	3.261	1.491	5.270
Narón	5.565	25.566	7.571	38.702
Neda	469	3.216	1.545	5.230
Ortigueira	458	3.659	2.241	6.358
Pontedeume	903	5.222	1.885	8.010
Pontes de García Rodríguez (As)	1.045	7.246	2.227	10.518
San Sadurniño	275	1.747	939	2.961
Somozas (As)	96	768	369	1.233
Valdoviño	656	4.085	1.966	6.707
Totales	21.569	123.117	50.148	194.834

Tabla 8.1.: Distribución poblacional ASF (2015).

Asimismo, en la figura 8.2, podemos contemplar la pirámide poblacional del área en esta misma fecha, 2015, atendiendo a su distribución por sexos y grupos de edad de 5 años:

8.2. Demografía

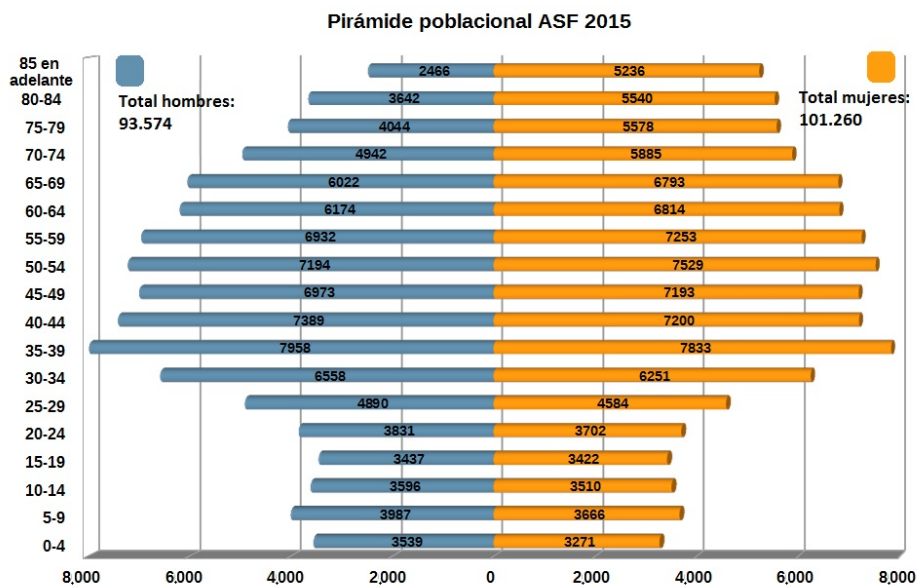


Figura 8.2.: Pirámide poblacional ASF (2015).

En la figura 8.3 aparece representada la distribución poblacional del ASF según sexos y grupos de edad atendiendo a décadas naturales:

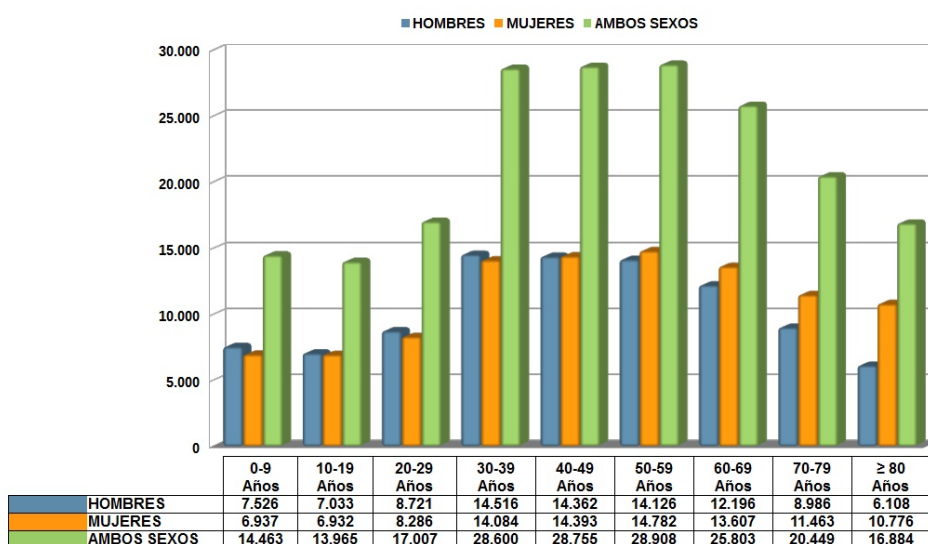


Figura 8.3.: Distribución poblacional del ASF según edad y sexo.

Es decir, del total de la población a la que hacemos referencia, 194.834 habitantes, el porcentaje que corresponde a las mujeres es el 51,97 % mientras que el restante 48,03 % es el que representa a los hombres tal como queda representado en la figura 8.4.

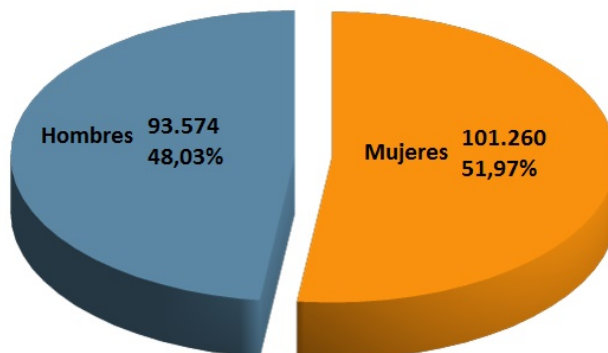


Figura 8.4.: Distribución poblacional, por sexos, del ASF.

En las figuras 8.5 y 8.6 podemos observar la distribución poblacional del ASF, en los años 2010 y 2013, según los diferentes municipios que la integran, y comprobar la progresiva disminución del número de habitantes a la que hemos hecho referencia:

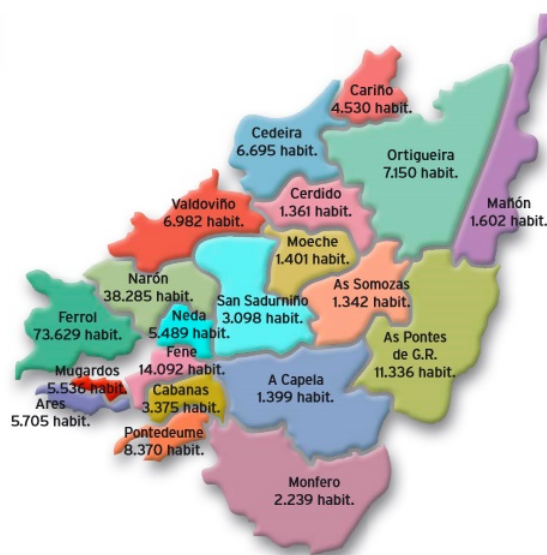


Figura 8.5.: Distribución geográfico-poblacional ASF (2010).

8.3. Estructura sanitaria

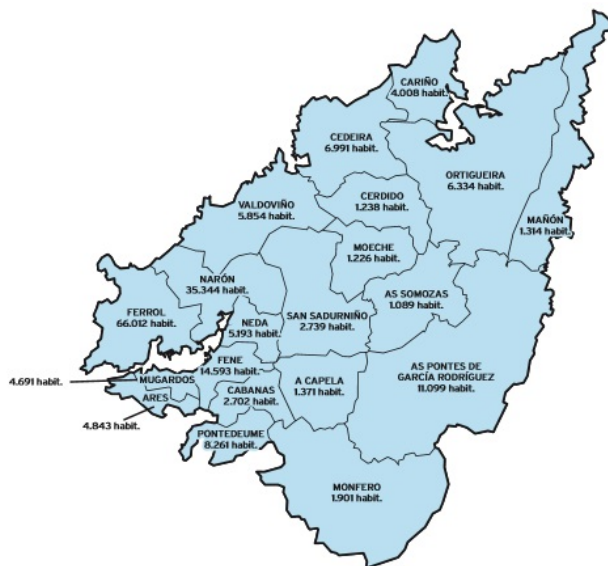


Figura 8.6.: Distribución geográfico-poblacional ASF (2013).

8.3. Estructura sanitaria

El Área Sanitaria de Ferrol también conocida como Gerencia de Gestión Integrada de Ferrol está constituida por los siguientes centros:

– Hospitales Públicos

- Hospital Arquitecto Marcide (HAM)
- Hospital Profesor Novoa Santos
- Hospital Básico de la Defensa

Estos tres centros constituyen el Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (CHUF).

– Hospitales Concertados

- Hospital General Juan Cardona

Este hospital pertenece a la Congregación del Santo Hospital de Caridad.

– Centros de Salud de Atención Primaria

- | | |
|---------------------------------|-----------------|
| – Fontenla Maristany | – Fene |
| – Caranza | – Mañón |
| – Serantes | – Moeche |
| – A Capela | – Monfero |
| – Ares | – Mugardos |
| – As Pontes de García Rodríguez | – Narón |
| – As Somozas | – Neda |
| – Cabanas | – Ortigueira |
| – Cariño | – Pontedeume |
| – Cedeira | – San Sadurniño |
| – Cerdido | – Valdoviño |

– Consultorios de Atención Primaria

- | | |
|-------------------|----------------------------|
| – Manuel Comellas | – Xiao-Val do Xestoso |
| – Maniños | – Val |
| – Grañas do Sor | – Pedroso |
| – A Graña-Xestoso | – Casa do Mar de Espasante |
| – Vite-Queixeiro | – Mera |

En el ASF existe una única Sección de Neurología, referencia para la totalidad de la población del área, en la que desempeñan su labor asistencial 6 neurólogos y 4 médicos internos residentes de dicha especialidad.

8.3. Estructura sanitaria

La sección se encuentra integrada en el organigrama funcional del Servicio de Medicina Interna, pero depende de la coordinación directa de un Jefe de Sección propio.

Los facultativos de la sección llevan a cabo la asistencia sanitaria neurológica tanto a nivel hospitalario como ambulatorio.

Los pacientes ingresados a cargo de neurología lo hacen en el Hospital Arquitecto Marcide y, aunque alguno de estos pacientes con patologías neurológicas pueden ingresar inicialmente en el Servicio de Medicina Interna, una vez que son dados de alta se remiten para seguimiento posterior, cuando así se considera oportuno, a las consultas externas de neurología ubicadas en el Centro de Especialidades, edificio anexo al propio Hospital Arquitecto Marcide (HAM), así como en el Hospital Básico de la Defensa.

Los pacientes con sospecha de patología neurológica son remitidos a las consultas externas de la sección básicamente desde Atención Primaria, así como desde otros servicios del propio complejo hospitalario como son, fundamentalmente, Medicina Interna, Oftalmología, Otorrinolaringología, Psiquiatría, Rehabilitación, Reumatología, Traumatología, Pediatría y Urgencias, siendo todos ellos los que con mayor frecuencia valoran pacientes con síntomas en posible relación con EM.

Dado el evidente déficit de neurólogos existentes en el área, un total de 6 para una población aproximada de 195.000 habitantes, la totalidad de los mismos realizan asistencia “general” a todo tipo de pacientes neurológicos, aunque, desde hace aproximadamente una década, existen consultas monográficas de epilepsia, demencias, trastornos del movimiento, enfermedades desmielinizantes, enfermedad vascular cerebral y, desde hace unos meses, esclerosis lateral amiotrófica ELA en la que se presta una asistencia integrada y multidisciplinar a estos pacientes con enfermedad de motoneurona, dada la complejidad que su manejo requiere, por parte de especialistas en neurología, neumología, endocrinología/nutrición, digestivo, rehabilitación, enfermería y trabajadores sociales.

En el ASF desarrollan actividad privada 3 neurólogos; uno de ellos pertenece a la propia sección y otros dos lo hacen de manera exclusivamente privada. En el caso de estos 3 neurólogos, necesariamente han de remitir a los pacientes con sospecha, o confirmación diagnóstica, de EM a las consultas de la propia sección de neurología para completar los estudios rutinarios, fundamentalmente LCR y neurofisiología ya que los exámenes convencionales de RM sí pueden realizarse en centros privados, así como para el inicio de tratamientos específicos, cuando así se considere necesario, dado que estos fármacos son de dispensación hospitalaria y requieren la solicitud “oficial”, por parte de los neurólogos de la sanidad pública del ASF, para su autorización por la Comisión Autónoma para el Tratamiento de la Esclerosis Múltiple del Servicio Gallego de Salud (SERGAS).

En base a lo expuesto previamente podemos asegurar que la práctica totalidad de los pacientes del ASF con sospecha de patología neurológica, y por tanto en el caso de una enfermedad tan específica como la EM con mayor motivo, serán valorados en un determinado momento de la evolución de su enfermedad por parte de los neurólogos de la sección pudiendo considerarse “anecdóticos” aquellos casos que no cumplan dicha premisa y que puedan ser seguidos en otros centros hospitalarios de la propia provincia de La Coruña no pertenecientes a la Gerencia de Gestión Integrada de Ferrol como pudo haber ocurrido en los años 80 y 90 del siglo pasado cuando no era infrecuente, todo lo contrario, que bastantes de estos pacientes, precisamente por la complejidad de su diagnóstico y manejo terapéutico, fuesen diagnosticados y seguidos de forma periódica en las unidades de neurología de otros hospitales como el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS), en Santiago de Compostela, o el Juan Canalejo, ahora conocido como Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC). Hemos de señalar que, desde hace varios años, en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS) existe un Servicio de Neurología que cuenta con una de las unidades acreditadas por el Sistema Nacional de Salud (SNS) para el diagnóstico y tratamiento de la EM, es decir un Centro/Servicio/Unidad de Referencia (CSUR).

8.4. Periodo de estudio y fuentes de información

Se realiza, de manera retrospectiva, un análisis exhaustivo de la documentación clínica de todos aquellos pacientes que acuden de manera periódica a la consulta monográfica de enfermedades desmielinizantes de la sección de neurología del área sanitaria de Ferrol, considerando como tal a los que han sido valorados al menos en 2 ocasiones en cada uno de los 2 últimos años, y se establece como día de prevalencia el 31 de diciembre de 2015.

Para la identificación de los diagnósticos específicos se accede a los datos recogidos en los informes de consultas externas de neurología, así como en los de hospitalización, que existen en las historias de los pacientes y, así mismo, se revisan los registros del archivo hospitalario del propio Hospital Arquitecto Marcide y del Servicio de Farmacia ya que en él aparecen identificados todos aquellos pacientes que se encuentran en tratamiento activo para la EM, en el momento de realizarse la investigación, o lo estuvieron en algún momento previo.

8.5. Pacientes incluidos en el estudio

Se consideraron “casos prevalentes” a incluir en el estudio a todos los que, además de cumplir el requisito previo de haber sido valorados en al menos 2 ocasiones en los años 2014 y 2015, tuvieran un diagnóstico confirmado de EM, según criterios de Poser o McDonald, el día 31 de diciembre de 2015.

Los pacientes que en esa fecha tuvieran un diagnóstico de CIS o SDA no fueron incluidos en la cohorte.

Lógicamente los pacientes tenían que estar vivos en esa fecha, lo que se comprobó mediante contacto telefónico con ellos o sus familiares ese mismo día, y seguir viviendo en el área sanitaria de Ferrol de manera que, si un paciente cumplía las condiciones previas, pero, el día escogido como fecha de prevalencia, ya no residía en el ASF no se consideraba como caso susceptible de entrar a formar parte de la cohorte de estudio.

8.6. Prevalencia e incidencia

En apartados previos de este mismo trabajo hemos definido la prevalencia como el número de pacientes que cumplen criterios diagnósticos de Poser o McDonald para EM, independientemente de la fase de la enfermedad en la que se encuentren, en un determinado momento, y la tasa de dicho parámetro se expresa por cada 100.000 habitantes.

De esta manera la tasa de prevalencia de EM en el ASF correspondería al número de pacientes con este diagnóstico que sigan vivos y residiendo en ella el día 31 de diciembre de 2015.

Cuando consideramos la totalidad de la población del ASF obtenemos la tasa cruda de prevalencia y cuando tenemos en cuenta diferentes sexos y grupos de edad lo que tendremos serán tasas específicas según dichos parámetros.

Con respecto a la incidencia podemos definirla como el número de casos nuevos de EM que aparecen, por unidad de tiempo, entre la totalidad de los individuos de una determinada población.

Por lo tanto, la tasa anual de incidencia de EM del ASF correspondería al número de nuevos casos de esta enfermedad que aparecen por cada 100.000 habitantes durante un periodo de un año.

Habitualmente se utiliza para considerar a un paciente como “caso incidente” la fecha en la que se evidencian los primeros síntomas de la enfermedad, y no el momento del diagnóstico de la misma, siendo este uno de los motivos por los que los estudios de tipo retrospectivo pueden originar resultados sesgados a este respecto dado que en algunas ocasiones resulta harto difícil conocer con precisión dicha fecha sobre todo en aquellos pacientes que llevan muchos años de evolución de la patología; este fenómeno podríamos denominarlo, como ya hicieron

8.7. Estadística

otros autores en fechas previas, como “amnesia inherente a la enfermedad”. Para intentar minimizar este posible sesgo hemos considerado, para calcular la incidencia, aquellos pacientes que fueron diagnosticados de EM a partir del año 2001, tras la instauración de los criterios diagnósticos de McDonald, y los agruparemos en 3 lustros, hasta el año 2015, para intentar comparar los resultados de los mismos y tratar de extraer conclusiones al respecto. Así mismo hemos intentado precisar, para hacer aún más precisos estos cálculos, la fecha de inicio de los síntomas de la enfermedad y la fecha de inicio de los síntomas que dieron lugar al diagnóstico definitivo de EM ya que en ocasiones, y por motivos relacionados con el retraso en el proceso de diagnóstico, sobre todo en los pacientes que llevan muchos años de evolución de la enfermedad en el momento del cierre del estudio, estos síntomas y aquéllos no son los mismos como sí suele ocurrir en los pacientes diagnosticados a partir de 2001, 2005 y, sobre todo, 2010 gracias a las progresivas actualizaciones llevadas a cabo en los criterios de diagnóstico.

8.7. Estadística

El análisis de los datos ha sido realizado con el programa estadístico SPSS de Windows (versión 19.0; Chicago, Illinois).

Los intervalos de confianza se han calculado con el programa EPIDAT (versión 4.1; Dirección General de Innovación y Gestión de la Salud Pública, Xunta de Galicia) de manera que todos los valores se han expresado como media y desviación estándar.

9

RESULTADOS

9.1. Número de casos

El día escogido como fecha de prevalencia, 31 de diciembre de 2015, se identificaron un total de 214 pacientes que cumplían los requisitos del estudio para ser considerados como casos prevalentes.

Se toma como referencia la población total del ASF que figura en los datos publicados en 2015 por el Instituto Gallego de Estadística y que asciende a 194.834 habitantes de los cuales 101.260 son mujeres y 93.574 son hombres.

9.2. Distribución por sexos

Del total de pacientes, 214, eran mujeres 153 y 61 eran hombres lo que supone unos porcentajes del 71,5 % y 28,5 % respectivamente tal como aparece representado en la figura 9.1:

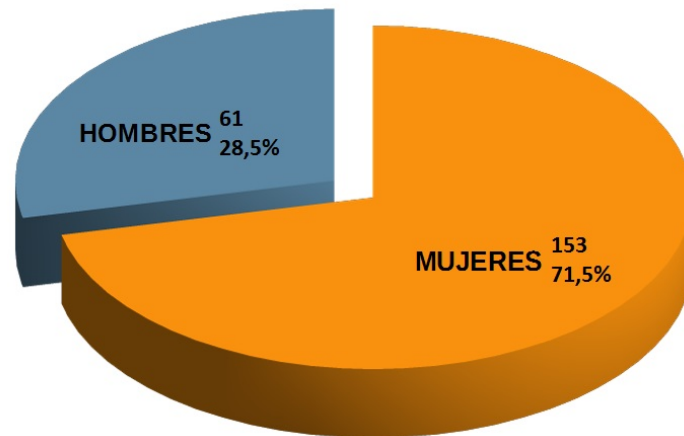


Figura 9.1.: Distribución de los pacientes de EM según el sexo.

9.3. Distribución por edad

La media de edad de los pacientes el día de prevalencia fue de 48,12 años, con una mediana de 47 años, una desviación típica de 12,71 años, un intervalo de confianza del 95 % (46,48-49,76 años) y un rango de entre 19 y 80 años.

	MEDIA	D.E.	IC 95 %
Edad a 31/12/2015	48,12	12,71	46,48–49,76

Tabla 9.1.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de ambos sexos en la fecha de prevalencia.

En el caso de las mujeres la edad media era de 47,27 años, la mediana 47 años, la desviación típica de 11,66 años, el intervalo de confianza del 95 % (45,41-49,13 años) y el rango entre 19 y 78 años.

9.3. Distribución por edad

	MEDIA	D.E.	IC 95 %
Edad a 31/12/2015	47,27	11,66	45,41–49,13

Tabla 9.2.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de las mujeres en la fecha de prevalencia.

Entre los hombres la edad media se situó en 50,26 años, la mediana en 49 años, la desviación típica fue de 13,21 años, el intervalo de confianza del 95 % (46,87-53,64 años) y el rango entre 21 y 80 años.

	MEDIA	D.E.	IC 95 %
Edad a 31/12/2015	50,26	13,21	46,87–53,64

Tabla 9.3.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de los hombres en la fecha de prevalencia.

Cuando los pacientes son clasificados por grupos de edad, el día de prevalencia no se identificó ninguno de menos de 15 años, había 12 que tenían entre 15 y 29 años, 76 de entre 30 y 44 años, 89 pacientes tenían entre 45 y 59 años y los restantes, 37, tenían 60 años o más lo que supone unos porcentajes, sobre el total de la cohorte, de 0%, 5,6%, 35,5%, 41,6% y 17,3%, respectivamente para los 5 grupos de edad a los que hemos hecho referencia.

Si estas consideraciones las realizamos atendiendo al sexo de los pacientes los resultados obtenidos serían los siguientes:

- mujeres: 0 pacientes (0%) de menos de 15 años, 9 pacientes (6%) de 15 a 29 años, 56 pacientes (36,5%) entre 30 y 44 años, 65 pacientes (42,5%) de 45 a 59 años y 23 pacientes (15%) de 60 años en adelante.
- hombres: 0 pacientes (0%) de menos de 15 años, 3 pacientes (4,9%) de entre 15 y 29 años, 20 pacientes (32,8%) de 30 a 44 años, 24 pacientes (39,4%) entre 45 y 59 años y, de 60 años en adelante un total de 14 pacientes (23%).

Estas cifras quedan representadas en la tabla 9.4 y en la figura 9.2.

Edad	Hombres	Mujeres	Total
≤ 14 años	0	0	0
15-19 años	0	1	1
20-24 años	1	3	4
25-29 años	2	5	7
30-34 años	2	12	14
35-39 años	10	19	29
40-44 años	8	25	33
45-49 años	9	24	33
50-54 años	5	19	24
55-59 años	10	22	32
≥ 60 años	14	23	37
Total	61	153	214

Tabla 9.4.: Distribución de los pacientes según su edad el día de prevalencia.

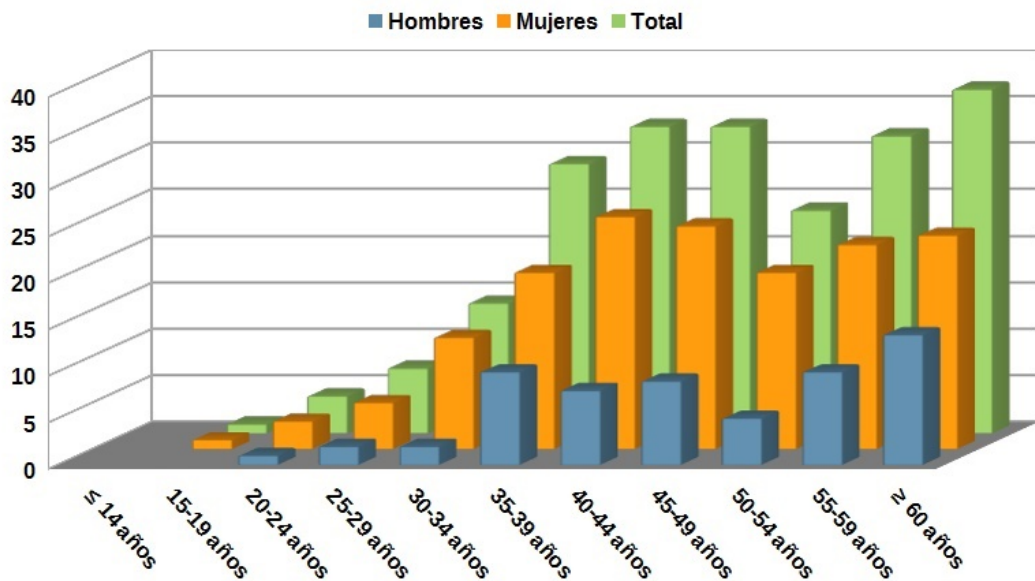


Figura 9.2.: Distribución de los pacientes según su edad el día de prevalencia.

Teniendo en cuenta la fecha de inicio de los síntomas de la enfermedad la media de edad de toda la cohorte fue de 34,59 años con una desviación típica de 10,12 años, un intervalo de

9.3. Distribución por edad

confianza del 95 % (33,58–36,31 años) y un rango de entre 14 y 66 años, aunque si lo que consideramos es la edad de los pacientes cuando tuvieron los síntomas que dieron lugar al diagnóstico definitivo de la EM observamos que, en conjunto, es ligeramente superior con un valor medio de 37,11 años, una desviación típica de 10,04 años, un intervalo de confianza del 95 % (35,75–38,46 años) y un rango de entre 17 y 71 años.

	MEDIA	D.E.	IC 95 %
Edad inicio síntomas	34,59	10,12	33,58–36,31
Edad inicio síntomas diagnósticos	37,11	10,04	35,75–38,46

Tabla 9.5.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de inicio de los síntomas y de la edad de inicio de los síntomas diagnósticos de ambos sexos.

Haciendo estas valoraciones en ambos sexos los resultados son los siguientes:

- mujeres: 34,01 años como edad media de inicio de los síntomas de la enfermedad, desviación típica de 9,51 años, intervalo de confianza del 95 % (32,50–35,53 años) y rango entre 14 y 63 años; edad media de inicio de los síntomas que llevaron al diagnóstico, 36,47 años, desviación típica, 9,21 años, intervalo de confianza del 95 % (35,00–37,94 años) y rango 17 a 63 años.

	MEDIA	D.E.	IC 95 %
Edad inicio síntomas	34,01	9,51	32,50–35,53
Edad inicio síntomas diagnósticos	36,47	9,21	35,00–37,94

Tabla 9.6.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de inicio de los síntomas y de la edad de inicio de los síntomas diagnósticos de las mujeres.

- hombres: edad media de inicio de los síntomas, 37,29 años, desviación típica, 11,27 años, intervalo de confianza del 95 % (34,40–40,18 años) y rango entre 18 y 66 años; 38,72 años es la edad media de comienzo de los síntomas que dieron lugar al diagnóstico

de la EM, desviación típica de 11,81 años, intervalo de confianza del 95 % (35,69–41,74 años) y rango entre 18 y 71 años.

	MEDIA	D.E.	IC 95 %
Edad inicio síntomas	37,29	11,27	34,40–40,18
Edad inicio síntomas diagnósticos	38,72	11,81	35,69–41,74

Tabla 9.7.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de inicio de los síntomas y de la edad de inicio de los síntomas diagnósticos de los hombres.

Los porcentajes de pacientes, según los grupos de edad, en el momento del comienzo de los síntomas de la enfermedad fueron un 4,7 % por debajo de los 20 años, 26,2 % entre los 20 y 29 años, 39,8 % desde los 30 a los 39 años, 21 % entre los 40 y 49 años, 6,1 % entre los 50 y 59 años y el 2,3 % a partir de los 60 años.

En la tabla 9.8 y en la figura 9.3 aparecen recogidos todos los casos atendiendo a su edad en el momento del inicio de los síntomas así como su distribución según grupos de edad y sexo.

9.3. Distribución por edad

Edad	Hombres	Mujeres	Total
≤ 14 años	0	1	1
15-19 años	3	6	9
20-24 años	2	17	19
25-29 años	10	27	37
30-34 años	15	32	47
35-39 años	10	28	38
40-44 años	5	19	24
45-49 años	6	15	21
50-54 años	4	5	9
55-59 años	3	1	4
≥ 60 años	3	2	5
Total	61	153	214

Tabla 9.8.: Distribución de los pacientes según su edad al inicio de los síntomas.

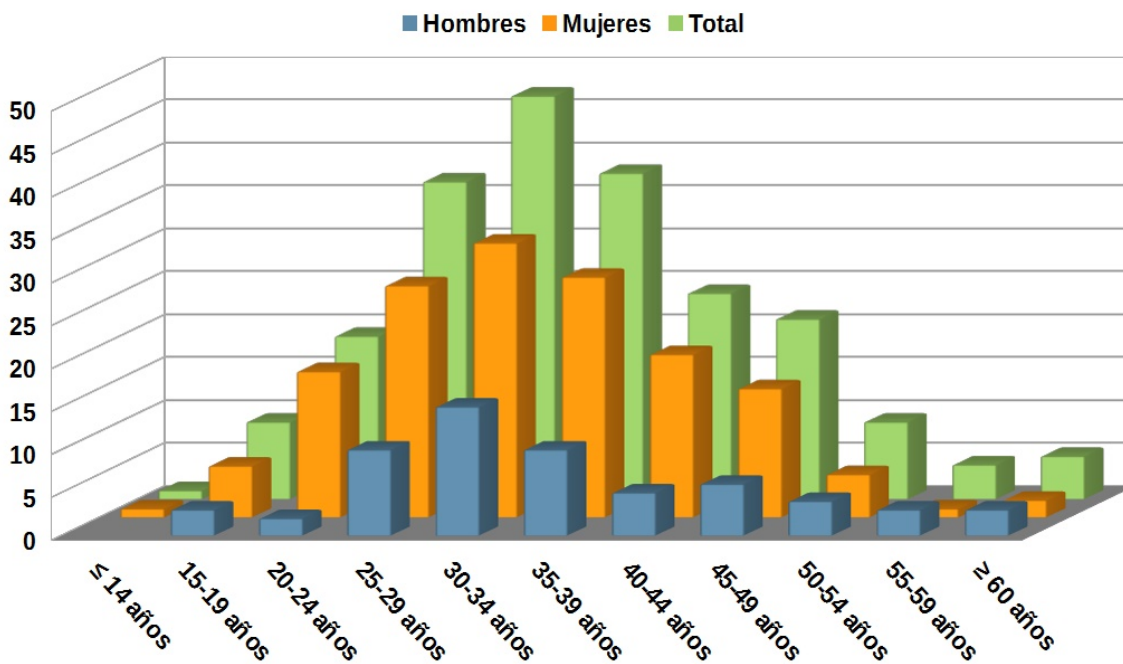


Figura 9.3.: Distribución de los pacientes según su edad al inicio de los síntomas.

En el caso de los síntomas que dieron lugar al diagnóstico de la EM los porcentajes correspondientes a estos grupos de edad serían 2,3% para los de menos de 20 años, 21,5% para la década 20 a 29 años, 39,3% entre los 30 y 39 años, 25,7% los que tenían entre 40 y 49 años, 8,4% en el grupo de 50 a 59 años y, por encima de 60 años, el 2,8% restante.

La tabla 9.9 y la figura 9.4 muestran el total de pacientes, distribuidos según sexo y grupos de edad, en base a su edad al inicio de los síntomas que llevaron al diagnóstico definitivo de esclerosis múltiple.

Edad	Hombres	Mujeres	Total
≤ 14 años	0	0	0
15-19 años	2	3	5
20-24 años	2	12	14
25-29 años	10	22	32
30-34 años	11	30	41
35-39 años	10	33	43
40-44 años	10	21	31
45-49 años	4	20	24
50-54 años	6	8	14
55-59 años	2	2	4
≥ 60 años	4	2	6
Total	61	153	214

Tabla 9.9.: Distribución de los pacientes según su edad al inicio de los síntomas del diagnóstico.

9.3. Distribución por edad

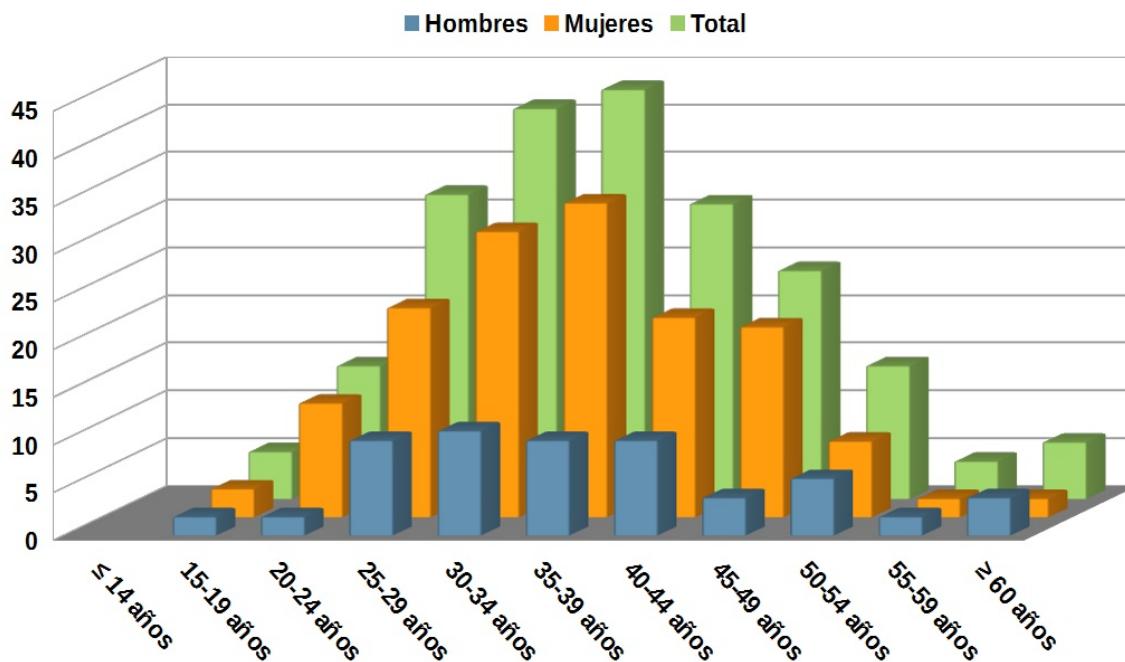


Figura 9.4.: Distribución de los pacientes según su edad al inicio de los síntomas del diagnóstico.

La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico era de 37,63 años, con una mediana de 36 años, una desviación típica de 10,34 años, un intervalo de confianza del 95 % (36,24–39,02 años) y un rango de 17 a 74 años.

	MEDIA	D.E.	IC 95 %
Edad diagnóstico	37,63	10,34	36,24–39,02

Tabla 9.10.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de diagnóstico de ambos sexos.

Las cifras de estos parámetros, considerados en ambos sexos, arrojan los siguientes resultados:

- mujeres: edad media de 36,88 años, desviación típica de 9,47 años, un intervalo de confianza del 95 % (35,37–38,40 años) y rango de 17 a 66 años.

	MEDIA	D.E.	IC 95 %
Edad diagnóstico	36,88	9,47	35,37–38,40

Tabla 9.11.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de diagnóstico de las mujeres.

- hombres: edad media de 39,51 años, 12,15 años de desviación típica, intervalo de confianza del 95 % (36,39–42,62 años) y rango de 18 a 74 años.

	MEDIA	D.E.	IC 95 %
Edad diagnóstico	39,51	12,15	36,39–42,62

Tabla 9.12.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de diagnóstico de los hombres.

Teniendo en cuenta los grupos de edad a los que fueron diagnosticados los pacientes los porcentajes de cada uno de ellos serían los que reflejamos a continuación: 1,9 % eran pacientes de menos de 20 años, entre los 20 y 29 de años de edad se diagnosticaron un 20,1 % de los pacientes, un 37,4 % fueron pacientes diagnosticados entre los 30 y 39 años, un 27,6 % tenían entre 40 y 49 años, el 10,3 % contaban con edades comprendidas entre los 50 y 59 años y únicamente un 2,8 % tenían 60 años, o más, cuando fueron diagnosticados.

Si hacemos esta misma distribución según el sexo de los pacientes se obtienen estos resultados:

- mujeres: 2 % de menos de 20 años, 20,9 % entre 20 y 29 años, 38,6 % las que se encontraban entre los 30 y los 39 años, 28,7 % tenían entre 40 y 49 años, 8,5 % pertenecían a la década de 50 a 59 años y el 1,3 % restante tenía más de 60 años.
- hombres: menos de 20 años representaban un 1,6 %, 18 % tenían entre 20 y 29 años, 34,5 % pertenecían a la década de los 30 a los 39 años, 24,6 % contaban con una edad comprendida entre los 40 y 49 años, 14,8 % tenían 50-59 años y, de más de 60 años, había un 6,6 % del total de pacientes.

9.3. Distribución por edad

La tabla 9.13 y la figura 9.5 recogen todos los casos y la edad que tenían en el momento del diagnóstico definitivo de EM así como su distribución por sexos y grupos de edad.

Edad	Hombres	Mujeres	Total
≤ 14 años	0	0	0
15-19 años	1	3	4
20-24 años	3	12	15
25-29 años	8	20	28
30-34 años	12	31	43
35-39 años	9	28	37
40-44 años	11	23	34
45-49 años	4	21	25
50-54 años	5	11	16
55-59 años	4	2	6
≥ 60 años	4	2	6
Total	61	153	214

Tabla 9.13.: Distribución de los pacientes según su edad al diagnóstico.

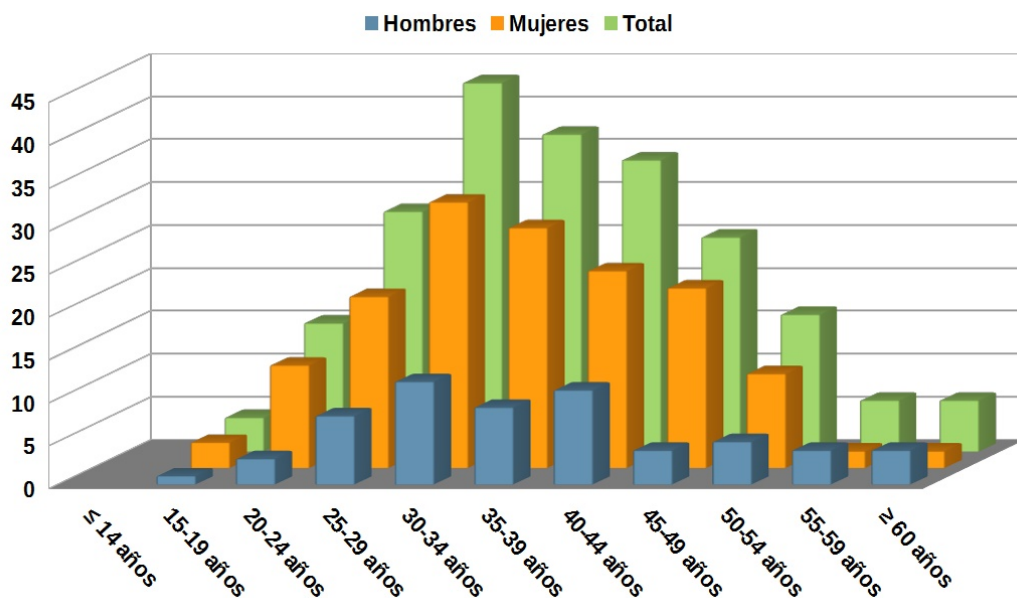


Figura 9.5.: Distribución de los pacientes según su edad al diagnóstico.

Hasta aquí hemos expuesto los resultados obtenidos cuando consideramos la totalidad de los pacientes que forman la cohorte del estudio, es decir 214.

Sin embargo, una proporción considerable de estos pacientes, 52 del total, fueron diagnosticados antes del año 2001, utilizando los criterios de Poser de 1983, e incluso algunos de ellos, ciertamente un número muy pequeño, lo fueron antes de la aplicación rutinaria de estos criterios diagnósticos establecidos a principios de los años 80, de manera que cuando hacemos las estimaciones de las edades medias de los pacientes en la fecha de prevalencia, teniendo en cuenta únicamente los 162 pacientes, 116 mujeres y 46 hombres (71,6% y 28,4% respectivamente), en los que se aplican los criterios diagnósticos de McDonald 2001 y de sus revisiones de los años 2005 y 2010, observamos que se produce una ligera disminución de las mismas según queda recogido en los valores que detallaremos a continuación.

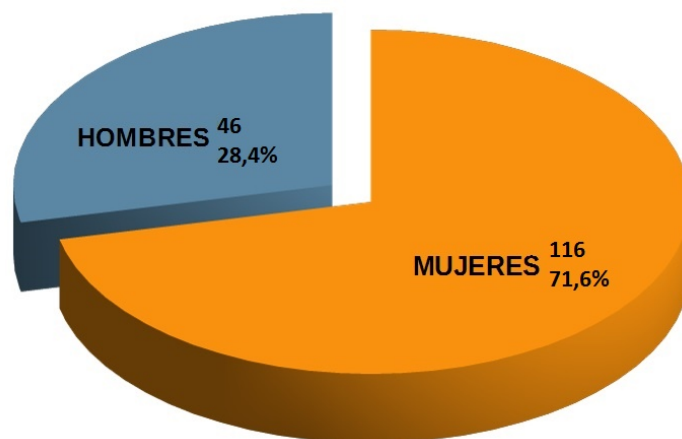


Figura 9.6.: Distribución de los pacientes diagnosticados de EM antes de 2001, según el sexo.

La edad media en la fecha de prevalencia fue de 45,39 años, con una mediana de 44,00 años, una desviación típica de 11,60 años, un intervalo de confianza del 95% (43,58–47,19 años) y un rango entre 19 y 80 años.

9.3. Distribución por edad

	MEDIA	D.E.	IC 95 %
Edad a 31/12/2015	45,39	11,60	43,58–47,19

Tabla 9.14.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de ambos sexos en la fecha de prevalencia.

La media de edad de las mujeres en la fecha de prevalencia se situó en los 44,62 años, con una mediana de 44,00 años, una desviación típica de 10,80 años, un intervalo de confianza del 95 % (42,63–46,61 años) y un rango entre 19 y 70 años.

	MEDIA	D.E.	IC 95 %
Edad a 31/12/2015	44,62	10,80	42,63–46,61

Tabla 9.15.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de las mujeres en la fecha de prevalencia.

La edad media de los hombres en la fecha de prevalencia era de 47,33 años, con una mediana de 44,00 años, una desviación típica de 13,34 años, un intervalo de confianza del 95 % (43,36–51,29 años) y un rango entre 21 y 80 años.

	MEDIA	D.E.	IC 95 %
Edad a 31/12/2015	47,33	13,44	43,36–51,29

Tabla 9.16.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de los hombres en la fecha de prevalencia.

Teniendo en cuenta la distribución de estos 162 casos según grupos de edad, el día de prevalencia se objetivó ausencia de pacientes de menos de 15 años, había 12 que tenían entre 15 y 29 años, 73 pacientes contaban entre 30 y 44 años, entre los 45 y 59 años se acumulaban 57 pacientes y únicamente había 20 de 60 años en adelante. Estos valores representan el 0 %, 7,4 %, 45,1 %, 35,1 % y 12,3 % respectivamente en la totalidad del grupo analizado frente a los 0 %, 5,6 %, 35,5 %, 41,6 % y 17,3 % que se obtienen cuando se estudia el grupo total de 214 pacientes.

Cuando hacemos esta distribución atendiendo no solo a los grupos de edad si no también al sexo de los pacientes, el reparto de los mismos quedaría tal como se recoge a continuación:

- mujeres: ningún caso de menos de 15 años, 9 (7,7%) entre 15 y 29 años, 52 (44,8%) entre 30 y 44 años, 44 (37,9%) entre 45 y 59 años y con al menos 60 años un total de 11 casos (9,4%).
- hombres: ningún caso de menos de 15 años, 3 (6,5%) entre 15 y 29 años, 21 (45,6%) entre 30 y 44 años, 13 (28,2%) entre 45 y 59 años y 9 (19,5%) de 60 años en adelante.

Estos datos quedan representados en la tabla 9.17 y en la figura 9.7.

Edad	Hombres	Mujeres	Total
≤ 14 años	0	0	0
15-19 años	0	1	1
20-24 años	1	3	4
25-29 años	2	5	7
30-34 años	2	11	13
35-39 años	10	19	29
40-44 años	9	22	31
45-49 años	6	16	22
50-54 años	2	13	15
55-59 años	5	15	20
≥ 60 años	9	11	20
Total	46	116	162

Tabla 9.17.: Distribución de los pacientes según su edad el día de prevalencia.

9.3. Distribución por edad

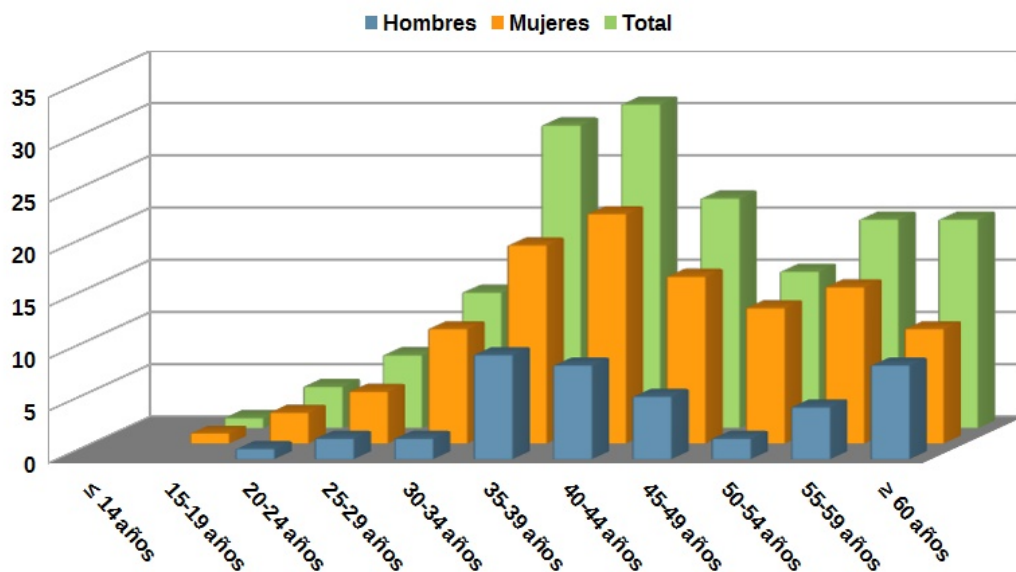


Figura 9.7.: Distribución de los pacientes según su edad el día de prevalencia.

Apenas se observan diferencias cuando lo que consideramos, en estos 162 pacientes, son las edades a las que parece haber debutado clínicamente la enfermedad, o cuando lo que se valora es la edad a la que se manifestaron los síntomas que condujeron al diagnóstico definitivo de EM, tal como desglosaremos ahora.

La edad media de comienzo de los síntomas fue de 35,83 años, con una mediana de 35,00 años, una desviación típica 10,32 años, un intervalo de confianza del 95 % (34,23–37,44 años) y un rango entre 15 y 66 años.

La edad media de comienzo de los síntomas que llevaron al diagnóstico de EM fue de 37,66 años, con una mediana de 36,00 años, una desviación típica 10,42 años, un intervalo de confianza del 95 % (36,04–39,27 años) y un rango entre 17 y 71 años.

	MEDIA	D.E.	IC 95 %
Edad inicio síntomas	35,83	10,32	34,23–37,44
Edad inicio síntomas diagnósticos	37,66	10,42	36,04–39,27

Tabla 9.18.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de inicio de los síntomas y de la edad de inicio de los síntomas diagnósticos de ambos sexos.

Cuando hacemos estas valoraciones atendiendo a ambos sexos los resultados obtenidos son los siguientes:

- entre las mujeres, la edad media al comienzo de los síntomas era de 34,87 años, con una mediana de 34,50 años, una desviación típica de 9,57 años, un intervalo de confianza del 95 % (33,10–36,63 años) y un rango entre 15 y 63 años. La edad media al comienzo de los síntomas que llevaron al diagnóstico de EM fue de 36,81 años, con una mediana 36,00 años, una desviación típica 9,40 años, un intervalo de confianza del 95 % (35,08–38,53 años) y un rango entre 17 y 63 años.

	MEDIA	D.E.	IC 95 %
Edad inicio síntomas	34,87	9,57	33,10–36,63
Edad inicio síntomas diagnósticos	36,81	9,40	35,08–38,53

Tabla 9.19.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de inicio de los síntomas y de la edad de inicio de los síntomas diagnósticos de las mujeres.

- la media de edad, en el caso de los hombres, al comienzo de los síntomas se sitúa en 38,28 años, siendo la mediana de 35,00 años, la desviación típica de 11,76 años, el intervalo de confianza del 95 % (34,78–41,77 años) y el rango entre 18 y 66 años. La edad media al comienzo de los síntomas que llevaron al diagnóstico de EM se situó en 39,80 años, con una mediana de 37,50 años, una desviación típica de 12,50 años, un intervalo de confianza del 95 % (36,09–43,51 años) y un rango entre 18 y 71 años.

9.3. Distribución por edad

	MEDIA	D.E.	IC 95 %
Edad inicio síntomas	38,28	11,76	34,78–41,77
Edad inicio síntomas diagnósticos	39,80	12,50	36,09–43,51

Tabla 9.20.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de inicio de los síntomas y de la edad de inicio de los síntomas diagnósticos de los hombres.

La edad media, en el momento del diagnóstico, de los 162 pacientes a los que estamos haciendo referencia en estas últimas líneas, tampoco muestra cambios significativos comparándola con la obtenida para el conjunto de 214 pacientes y esto se puede comprobar en los datos que detallamos en este momento.

Edad media en el momento del diagnóstico de 38,21 años, mediana de 37,00 años, desviación típica de 10,79 años, intervalo de confianza del 95 % (36,54–39,89 años) y rango de entre 17 y 74 años.

	MEDIA	D.E.	IC 95 %
Edad diagnóstico	38,21	10,79	36,54–39,89

Tabla 9.21.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de diagnóstico de ambos sexos.

La edad media de las mujeres en el momento del diagnóstico fue de 37,25 años, con una mediana de 36,00 años, una desviación típica de 9,70 años, un intervalo de confianza del 95 % (35,46–39,03 años) y un rango entre 17 y 66 años.

	MEDIA	D.E.	IC 95 %
Edad diagnóstico	37,25	9,70	35,46–39,03

Tabla 9.22.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de diagnóstico de las mujeres.

Entre los hombres la edad media en el momento del diagnóstico fue de 40,65 años, con una mediana de 38,50 años, una desviación típica 12,94 años, un intervalo de confianza del 95 % (36,80–44,49 años) y un rango entre 18 y 74 años.

	MEDIA	D.E.	IC 95 %
Edad diagnóstico	40,65	12,94	36,80–44,49

Tabla 9.23.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % de la edad de diagnóstico de los hombres.

Con respecto a los grupos de edad en los que fueron diagnosticados estos pacientes podemos señalar que 4 de ellos (2,4 %) tenían menos de 20 años, 30 (18,5 %) contaban entre 20 y 29 años, 60 (37,7 %) tenían entre 30 y 39 años, 43 (26,5 %) entre 40 y 49 años, 19 (11,7 %) entre 50 y 59 años y 6 (3,7 %) 60 años o más.

Cuando se considera el sexo de los pacientes la distribución obtenida es la siguiente:

- mujeres: 3 (2,5 %) de menos de 20 años, 23 (19,8 %) de entre 20 y 29 años, 44 (37,9 %) entre 30 y 39 años, en la década de los 40 a los 49 años había 33 (28,4 %), 11 (9,4 %) entre 50 y 59 años y con al menos 60 años un total de 2 (1,7 %).
- hombres: 1 (2,1 %) de menos de 20 años, 7 (15,2 %) de 20 a 29 años, 16 (34,7 %) entre 30 y 39 años, 10 (21,7 %) de 40 a 49 años, 8 (17,3 %) en la década de los 50 a los 59 años y los 4 restantes (8,6 %) de 60 años, o más.

Estos valores quedan reflejados en la tabla 9.24 y en la figura 9.8.

9.3. Distribución por edad

Edad	Hombres	Mujeres	Total
≤ 14 años	0	0	0
15-19 años	1	3	4
20-24 años	2	7	9
25-29 años	5	16	21
30-34 años	10	22	32
35-39 años	6	22	28
40-44 años	8	17	25
45-49 años	2	16	18
50-54 años	4	9	13
55-59 años	4	2	6
≥ 60 años	4	2	6
Total	46	116	162

Tabla 9.24.: Distribución de los pacientes según su edad al diagnóstico.

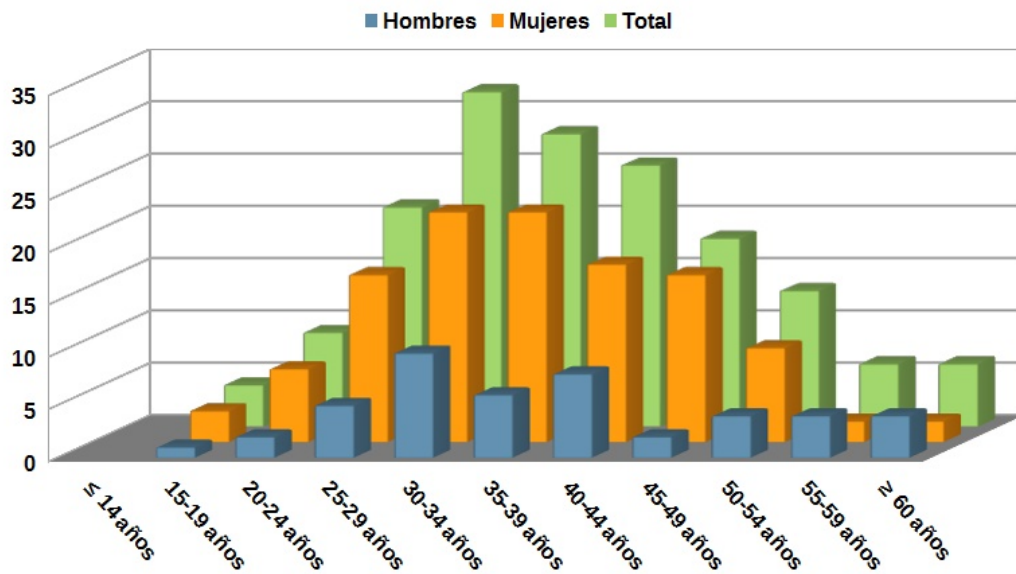


Figura 9.8.: Distribución de los pacientes según su edad al diagnóstico.

9.4. Distribución según criterios diagnósticos

Del total de los 214 pacientes que forman el grupo de estudio, 3 de ellos fueron diagnosticados antes de que comenzaran a utilizarse de forma rutinaria los criterios de Poser del año 1983; los 211 restantes han sido diagnosticados utilizando estos criterios, así como los de McDonald en sus versiones de 2001, 2005 y 2010.

De manera resumida podríamos señalar que 50 pacientes han sido diagnosticados de EM según criterios de Poser, 45 en base a criterios McDonald-2001, 53 aplicando los criterios McDonald-2005 y los restantes, 63, según la última revisión llevada a cabo, en 2010, de los criterios de McDonald.

Con respecto a los estudios paraclínicos realizados a los pacientes durante el proceso de diagnóstico, que en ocasiones se prolongó durante varios años, hemos de señalar que la práctica totalidad, 213, tenía practicada una RM (craneal y/o medular), se había realizado estudio de LCR a un total de 206 pacientes y a 207 de ellos se les habían realizado potenciales evocados.

En el caso de la RM el 93,5% de los pacientes tienen hallazgos de afectación desmielinizante compatible con Esclerosis Múltiple, aunque no todos ellos los mostraban en el momento de serles practicado un primer estudio diagnóstico o incluso cuando fueron diagnosticados de la enfermedad (esto ocurre, lógicamente, en pacientes que llevan muchos años de evolución de la enfermedad y que fueron diagnosticados incluso anteriormente a la implantación de los criterios de Poser).

Del total de los pacientes a los que se les había realizado punción lumbar para estudio del LCR únicamente hemos podido encontrar los resultados de 166 mientras que, de los restantes, 40, se carece de información fidedigna en sus historiales clínicos. Así, de los 166 de los que sí hemos podido comprobar los resultados analíticos, se evidenció la presencia de BOC en dicho medio en el 53,6% de ellos.

9.5. Formas clínicas

Con respecto a los estudios neurofisiológicos (potenciales evocados en una o varias de sus modalidades) disponemos de los resultados de 142 pacientes y, de ellos, el 69,5 % mostraron alteraciones sugestivas de la enfermedad.

Estos datos que hemos detallado aparecen representados en la tabla 9.25.

RM compatible con EM	93,5 %
BOC-LCR compatibles con EM	53,6 %
PEV compatibles con EM	69,5 %

Tabla 9.25.: Estudios paraclínicos para diagnóstico de EM.

9.5. Formas clínicas

Cuando analizamos el comportamiento clínico de los pacientes observamos que existen, lógicamente, ciertas diferencias entre la forma que presentan en el momento del diagnóstico de la enfermedad y la que les afecta considerando el momento elegido como fecha de prevalencia.

Hemos de señalar, una vez más, que hemos excluido de la cohorte a los pacientes que, el día escogido como fecha de prevalencia, tengan un diagnóstico de SDA y no cumplan, aplicando los criterios disponibles para ello, el diagnóstico de EM.

Cuando hacemos este análisis en la fecha de prevalencia encontramos 154 pacientes, lo que supone un 72 % del total de los casos, que cursan en forma remitente recurrente y de ellos 116 son mujeres y 38 varones, hay 32 enfermos, 15 % del total de la cohorte, que lo hacen de manera secundaria progresiva y también en este grupo predominan las mujeres frente a los hombres, 23 y 9 casos, respectivamente y los restantes 28 pacientes, 13 % del total, tienen un comportamiento primariamente progresivo desde el inicio de los síntomas de la enfermedad y entre ellos encontramos 14 mujeres y 14 hombres.

Los resultados referenciados aparecen representados en la figura 9.9.

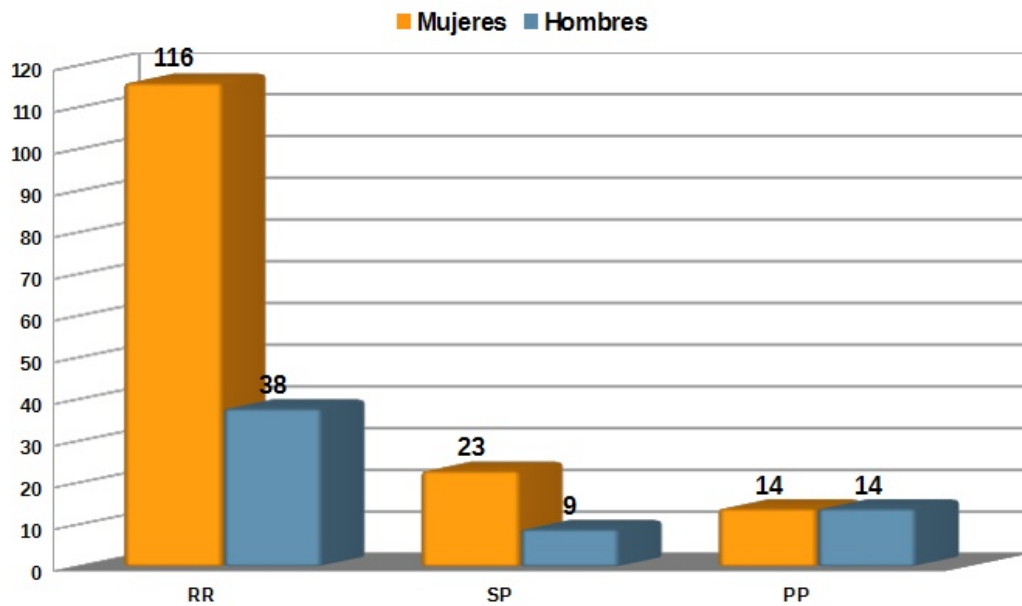


Figura 9.9.: Distribución de los pacientes según la forma clínica de la enfermedad en la fecha de prevalencia.

9.6. Grado de discapacidad

En la población estudiada, 214 pacientes, la afectación funcional media originada por la propia enfermedad y estimada según la escala de discapacidad de Kurtzke, EDSS, es de 3.11 puntos, con una mediana de 2.00, una desviación típica de 2.18, un intervalo de confianza del 95 % (2.81–3.40) y un rango entre 0 y 9.0 puntos sobre un total de 10 que es considerado el valor máximo en dicha escala.

Estos valores quedan recogidos en la tabla 9.26.

	MEDIA	D.E.	IC 95 %
EDSS (31/12/2015)	3.11	2.18	2.81–3.40

Tabla 9.26.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % del grado de discapacidad del total de pacientes en la fecha de prevalencia.

9.7. Afectación familiar

Un total de 14 de nuestros pacientes, lo que supone el 6,5% de la muestra, tiene uno o varios miembros de la familia afectados mientras que en el 93,5% restante de los casos (200) no hemos podido identificar dicha afectación familiar.

El grado de parentesco más frecuentemente evidenciado ha sido el que afecta a varios hermanos y, en menor medida, padres/hijos y familiares de 2º grado (primos).

Esta distribución aparece representada en la figura 9.10.

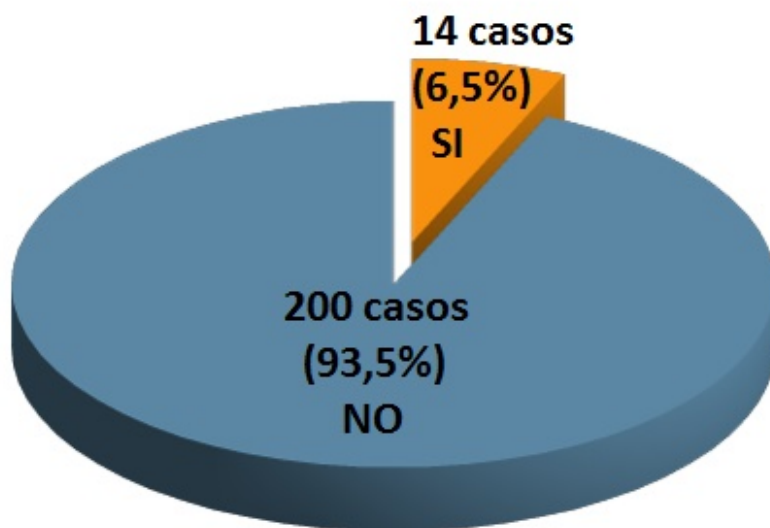


Figura 9.10.: Afectación familiar.

9.8. Manifestaciones clínicas del comienzo de la enfermedad

Las manifestaciones sintomáticas iniciales de nuestros pacientes fueron, por orden de frecuencia decreciente, las neuritis ópticas (23,4% de los casos), los síntomas motores (21%) que habitualmente cursaron con pérdida de fuerza en una o varias extremidades, las alteraciones sensitivas (17,3%), la afectación medular (16,4%), troncoencefálica (11,7%) y, finalmente, cerebelosa (10,6%).

Estos datos quedan reflejados de manera gráfica en la figura 9.11.

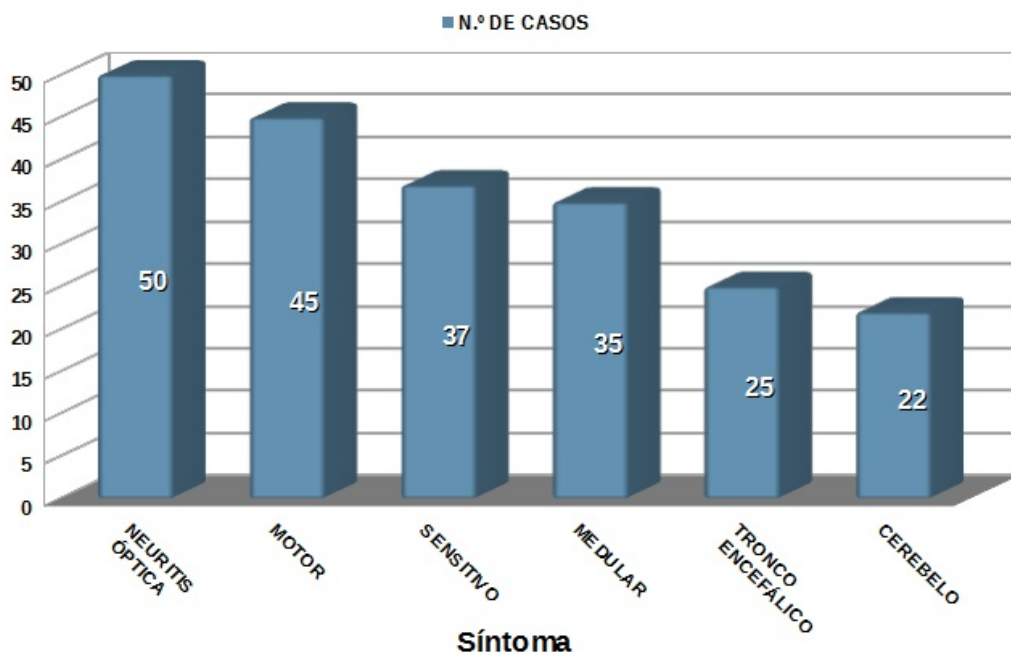


Figura 9.11.: Clínica inicial de la esclerosis múltiple.

Sin embargo, como también hemos señalado anteriormente, en muchas ocasiones el diagnóstico no se realizó después del primer evento clínico de la enfermedad sino posteriormente ante los hallazgos de los estudios complementarios, tras la aparición de nuevos brotes o confirmando la progresión de la discapacidad del enfermo, de manera que, si consideramos el

9.9. Tiempo de evolución

episodio sintomático que dio lugar al diagnóstico de la EM, la clasificación, por frecuencias, siguiendo también un orden decreciente estaría encabezado por las alteraciones motrices (25,7%) seguido por la clínica medular (22,4%), los síntomas del tronco del encéfalo (15%), las neuritis ópticas (14%), las manifestaciones sensitivas (14%) y, por último, la afectación cerebelosa (8,9%).

Al igual que en el apartado previo podemos representar estos hallazgos, de manera gráfica, tal como se recoge en la figura 9.12.

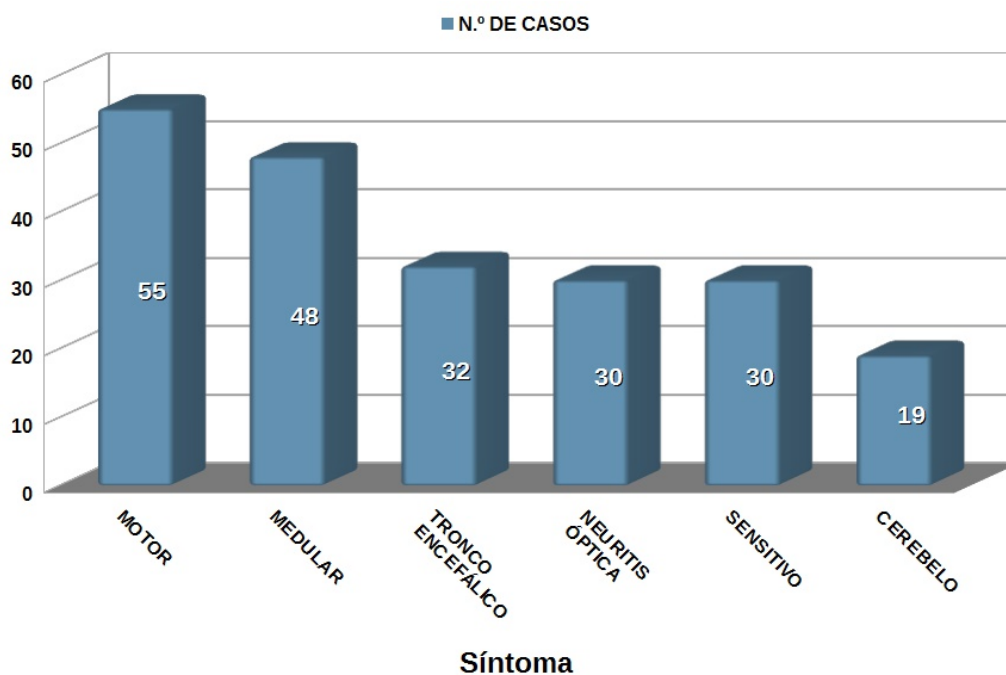


Figura 9.12.: Clínica diagnóstica de la esclerosis múltiple.

9.9. Tiempo de evolución

El tiempo medio de evolución de los pacientes estudiados, desde el inicio de los síntomas de la enfermedad, hasta el 31 de diciembre de 2015, fecha de prevalencia, ha sido de 12,61 años, con una mediana de 12,00 años, una desviación típica de 8,92 años, un intervalo de confianza del 95% (11,41–13,81 años) y un rango de entre 0 y 46 años.

Estos valores aparecen representados en la tabla 9.27

	Media	D.E.	IC 95 %
Tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el 31/12/2015	12,61	8,92	11,41–13,81

Tabla 9.27.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % del tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta la fecha de prevalencia.

Sin embargo, ya hemos comentado anteriormente en varias ocasiones que no siempre los primeros síntomas de la enfermedad fueron los que llevaron al diagnóstico de la misma de manera que considerando aquellas manifestaciones clínicas a partir de las cuales pudo establecerse un diagnóstico definitivo de EM, el tiempo medio de evolución de nuestros pacientes fue de 10,47 años, con una mediana de 10,00 años, una desviación típica de 7,39 años, un intervalo de confianza del 95 % (9,47–11,46 años) y un rango comprendido entre 0 y 42 años.

En la tabla 9.28 podemos contemplar estos valores:

	Media	D.E.	IC 95 %
Tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas diagnósticos hasta el 31/12/2015	10,97	7,39	9,47–11,46

Tabla 9.28.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % del tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas diagnósticos hasta la fecha de prevalencia.

El tiempo medio transcurrido entre la fecha de diagnóstico de la enfermedad y el día establecido como fecha de prevalencia fue de 9,93 años, siendo 9,50 años la mediana, 7,39 años la desviación típica, 8,94–10,93 años el intervalo de confianza del 95 % y el rango el comprendido entre 0 y 41 años.

9.9. Tiempo de evolución

La tabla 9.29 muestra estos resultados.

	Media	D.E.	IC 95 %
Tiempo desde el diagnóstico hasta el 31/12/2015	9,93	7,39	8,94–10,93

Tabla 9.29.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % del tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta la fecha de prevalencia.

Si consideramos el tiempo que media entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico de la enfermedad, cuestión ésta que constituye una de las mayores dificultades que entrañan los estudios retrospectivos en EM por la ya mencionada previamente “amnesia retrógrada” de los propios pacientes con respecto al posible debut clínico de la entidad, podemos observar que, en nuestra muestra, la media se sitúa en 2,24 años, con una mediana de 1,00 años, una desviación típica de 4,23 años, un intervalo de confianza del 95 % (1,67–2,81 años) y un rango de 0 a 30 años.

Estos datos quedan recogidos en la tabla 9.30 que mostramos a continuación.

	Media	D.E.	IC 95 %
Tiempo desde comienzo hasta el diagnóstico	2,24	4,23	1,67–2,81

Tabla 9.30.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % del tiempo desde el comienzo clínico hasta el diagnóstico.

Analizando todos los pacientes prevalentes a fecha 31 de diciembre de 2015, 214, encontramos que 131 de ellos (61,2% del total) fueron diagnosticados antes de transcurrir un año desde el inicio de la enfermedad, en 63 casos (29,4%) el diagnóstico se demoró entre 1 y 5 años, 13 pacientes (6,1%) fueron diagnosticados entre 6 y 10 años después del comienzo, en 3 casos (1,5%) se tardó entre 11 y 20 años y en 4 casos (1,8%) no se estableció un diagnóstico definitivo hasta que transcurrieron 20-30 años.

La representación gráfica de estas cifras se muestra en la figura 9.13.

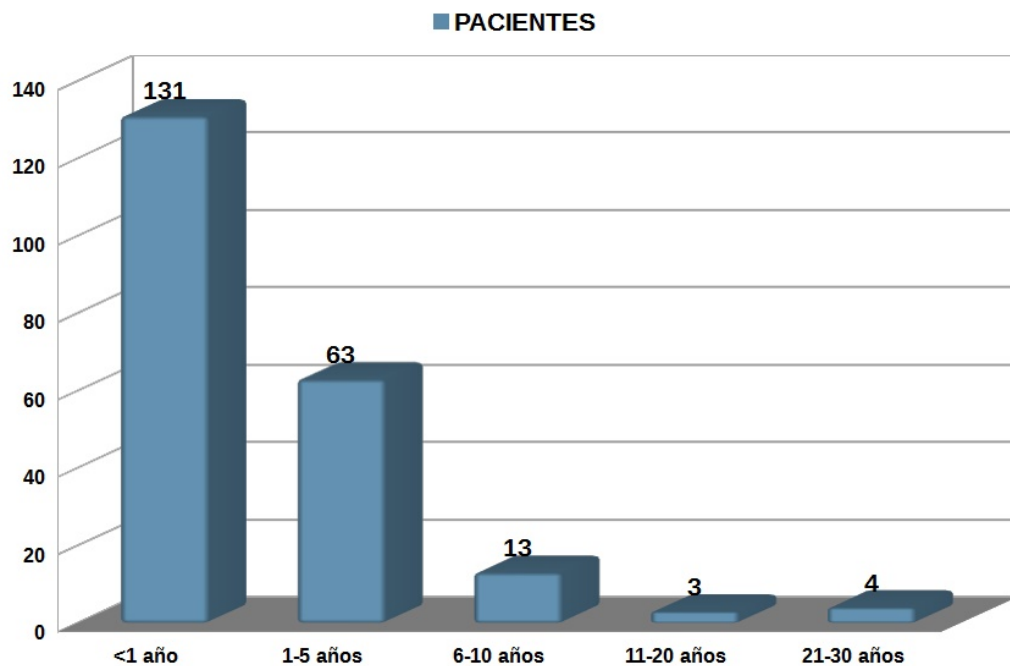


Figura 9.13.: Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico.

En apartados previos de este mismo trabajo hemos hecho referencia a algunas variaciones que se observan cuando se comparan los resultados obtenidos al considerar la totalidad de la muestra, 214 pacientes, con aquellos que resultan de analizar únicamente los 162 pacientes que fueron diagnosticados de EM a partir de la aplicación de los criterios de McDonald, es decir a partir del año 2001. Pues bien, cuando hacemos el análisis de los tiempos transcurridos entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, entre el inicio de los síntomas y la fecha de prevalencia y entre el momento del diagnóstico y el 31 de diciembre de 2015 también podemos encontrar algunas diferencias a tener en consideración tal como vamos a detallar a partir de ahora.

El tiempo medio de evolución de la enfermedad desde la aparición de los primeros síntomas y la fecha escogida para establecer la prevalencia fue de 9,03 años, la mediana de 9,00 años, la desviación típica de 5,90 años, el intervalo de confianza del 95 % (8,11–9,94 años) y el rango de 0 a 35 años.

9.9. Tiempo de evolución

En la tabla 9.31 se muestran representados estos datos:

	Media	D.E.	IC 95 %
Tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta 31/12/2015	9,03	5,90	8,11–9,94

Tabla 9.31.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % del tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta la fecha de prevalencia.

El tiempo medio de evolución, considerando las manifestaciones clínicas que llevaron al diagnóstico de EM, fue de 7,25 años, con una mediana de 7,00 años, una desviación típica de 4,65 años, un intervalo de confianza del 95 % (6,52–7,97 años) y un rango de 0 a 16 años.

Estos resultados aparecen reflejados en la tabla 9.32

	Media	D.E.	IC 95 %
Tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas diagnósticos hasta 31/12/2015	7,25	4,65	6,52–7,97

Tabla 9.32.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % del tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas diagnósticos hasta la fecha de prevalencia.

Analizando el tiempo establecido entre el momento del diagnóstico de la enfermedad y el día 31 de diciembre de 2015 observamos que la media fue de 6,65 años, la mediana 6,00 años, la desviación estándar 4,43 años, el intervalo de confianza del 95 % (5,95–7,35 años) y el rango entre 0 y 14 años.

La tabla 9.33 muestra reflejados estos valores:

	Media	D.E.	IC 95 %
Tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta 31/12/2015	6,65	4,43	5,95–7,35

Tabla 9.33.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % del tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta la fecha de prevalencia.

Finalmente, el tiempo medio de evolución de la enfermedad desde el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico, en estos 162 pacientes, fue de 1,94 años, con una mediana de 1,00 años, una desviación típica de 3,45 años, un intervalo de confianza del 95 % (1,41–2,47 años) y un rango entre 0 y 28 años.

Estos resultados quedan recogidos en la tabla 9.34:

	Media	D.E.	IC 95 %
Tiempo desde el comienzo hasta el diagnóstico	1,94	3,45	1,41–2,47

Tabla 9.34.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % del tiempo desde el comienzo clínico hasta el diagnóstico.

Cuando estudiamos el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico, según quinquenios sucesivos a partir de 2001, fecha de publicación de los criterios de McDonald, podemos observar que con las sucesivas actualizaciones de dichos criterios se evidencia una disminución progresiva del tiempo de demora diagnóstica de manera que en el periodo 2001–2005 la media de este valor es de 1,87 años, con una desviación típica de 2,88 años, un intervalo de confianza del 95 % (1,1–2,6 años) y un rango entre 0 y 14 años mientras que durante el periodo 2011–2015 estos mismos parámetros muestran, respectivamente, una media de 1,32 años, una desviación típica de 2,08 años, un intervalo de confianza del 95 % (0,8–1,8 años) y un rango entre 0 y 8 años; durante el lustro 2006–2010 se demuestra que estos valores son prácticamente similares a los obtenidos durante los 5 años anteriores.

9.9. Tiempo de evolución

Estos resultados quedan plasmados en la tabla 9.35:

		Media	D.E.	IC 95 %
Tiempo desde el comienzo hasta el diagnóstico	2001–2005	1,87	2,88	1,1–2,6
	2010–2015	1,32	2,08	0,8–1,8

Tabla 9.35.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % del tiempo desde el comienzo clínico hasta el diagnóstico.

Si analizamos los tiempos de evolución de la enfermedad según la forma clínica que presentan en la fecha escogida para establecer la prevalencia podemos observar que en los 154 pacientes que se comportan de manera remitente recurrente la demora diagnóstica media es de 1,76 años, con una desviación típica de 3,99 años, un intervalo de confianza del 95 % (1,12–2,39 años) y un rango entre 0 y 28 años. En el caso de los pacientes que presentan una EMSP, 32, el tiempo medio desde el comienzo de la enfermedad hasta el diagnóstico es de 3,28 años, con una desviación típica de 6,01 años, un intervalo de confianza del 95 % (1,12–5,45 años) y un rango entre 0 y 30 años. Por último, en los 28 pacientes que tienen una forma PP, el tiempo medio necesario para realizar el diagnóstico es de 3,71 años, con una desviación típica de 2,21 años, un intervalo de confianza del 95 % (2,85–4,57 años) y un rango entre 0 y 8 años.

Estos datos se muestran en la tabla 9.36

Forma clínica	Media	D.E.	IC 95 %
RR	1,76	3,99	1,12–2,39
SP	3,28	6,01	1,12–5,45
PP	3,71	2,21	2,85–4,57

Tabla 9.36.: Media, desviación estándar (DE) e intervalo de confianza (IC) del 95 % del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la fecha de diagnóstico, según la forma clínica.

9.10. Prevalencia

En el área sanitaria de Ferrol la prevalencia cruda de la esclerosis múltiple, el día 31 de diciembre de 2015, ha sido de 109,75 casos/100.000 habitantes (IC del 95 %, 95–125 casos/100.000 habitantes), valor calculado a partir de los 214 casos identificados como prevalentes en dicha fecha sobre una población total de 194.834 habitantes.

Cuando calculamos la prevalencia según el sexo de nuestros pacientes obtenemos un valor de 151,09 casos/100.000 habitantes en el femenino (correspondientes a 153 casos entre un total de 101.260 mujeres), y de 65,18 casos/100.000 habitantes, entre los hombres (61 casos en una población total de 93.574 varones).

Estos valores aparecen representados en la tabla 9.37.

PREVALENCIA GLOBAL	109,75 años/100.000 habitantes
PREVALENCIA MUJERES	151,09 años/100.000 habitantes
PREVALENCIA HOMBRES	65,18 años/100.000 habitantes

Tabla 9.37.: Prevalencia de la esclerosis múltiple en el Área Sanitaria de Ferrol el 31 de diciembre de 2015.

Atendiendo a los grupos de edad de los pacientes estudiados podemos representar gráficamente las prevalencias obtenidas para ambos sexos tal como se muestra a continuación en la tabla 9.38.

9.11. Incidencia

EDAD	HOMBRES			MUJERES			TOTAL		
	Población	EM	Prevalencia	Población	EM	Prevalencia	Población	EM	Prevalencia
≤14	11.122	0	0	10.447	0	0	21.569	0	0
15-19	3.437	0	0	3.422	1	29,22	6.859	1	14,57
20-24	3.831	1	26,10	3.702	3	81,03	7.533	4	53,09
25-29	4.890	2	40,89	4.584	5	109,07	9.474	7	73,88
30-34	6.558	2	30,49	6.251	12	191,96	12.809	14	109,29
35-39	7.958	10	125,65	7.833	19	242,56	15.791	29	183,64
40-44	7.389	8	108,26	7.200	25	347,22	14.589	33	226,19
45-49	6.973	9	129,06	7.193	24	333,65	14.166	33	232,95
50-54	7.194	5	69,50	7.529	19	252,35	14.723	24	163,01
55-59	6.932	10	144,25	7.253	22	303,32	14.185	32	225,59
≥60	27.290	14	51,30	35.846	23	64,16	63.136	37	58,60
TOTAL	93.574	61	65,18	101.260	153	151,09	194.834	214	109,83

Tabla 9.38.: Prevalencia de la esclerosis múltiple para los distintos grupos de edad y sexo en el Área Sanitaria de Ferrol el 31 de diciembre de 2015.

9.11. Incidencia

Como habíamos señalado anteriormente, para el cálculo de la incidencia nos centraremos en los 3 periodos de 5 años, cada uno de ellos, que median entre el año 2001, fecha de la publicación de los criterios diagnósticos de McDonald, y diciembre de 2015, fecha establecida como fin de estudio.

De esta manera podemos calcular la incidencia de la enfermedad en cada uno de estos tres quinquenios y realizar estimaciones comparativas de los resultados obtenidos.

Para ello consideraremos la población “total” del ASF en cada uno de estos lustros de dos maneras posibles:

- 1) estimando como “fija”, para cada uno de los 3 periodos de 5 años, la cifra facilitada por el IGE y el INE en 2015, es decir 194.834 habitantes.

2) tomando como “variable” la población en estos periodos de tiempo (aunque “fija”, lógicamente, a lo largo de los 5 años de un mismo periodo), según los datos del IGE y del INE, que corresponden a 203.686 habitantes entre el año 2001 y el año 2005, 201.885 durante el periodo 2006–2010 y, finalmente, 194.834 entre los años 2011 y 2015.

A lo largo de estos 15 años los casos incidentes anuales han oscilado entre un mínimo de 6, como los que se registraron en los años 2006 y 2007, y un máximo de 16 que fueron los identificados en el año 2011.

Cuando se toma un valor poblacional constante, 194.834 habitantes, las cifras de incidencia obtenidas son 5,65 casos/100.000 habitantes/año durante 2001–2005, 4,31 casos/100.000 habitantes/año entre 2006 y 2010 y, por último, 6,67 casos/100.000 habitantes/año entre los años 2011 y 2015.

Por el contrario, si los cálculos se realizan utilizando los diferentes valores poblacionales a los que hemos hecho mención previamente, los resultados experimentan muy discretas modificaciones, en absoluto significativas, con respecto a las anteriores, de manera que entre 2001 y 2005 la incidencia sería de 5,40 casos/100.000 habitantes/año, 4,16 casos/100.000 habitantes/año durante 2006–2010 y, evidentemente, en el periodo 2011–2015 el valor obtenido es el mismo, 6,67 casos/100.000 habitantes/años.

El valor medio de estas cifras de incidencia durante el periodo 2001–2015 sería pues de 5,54 casos/100.000 habitantes/año considerando una población “constante” a lo largo del mismo y de aproximadamente 5,46 casos/100.000 habitantes/año si tenemos en cuenta las variaciones poblacionales a las que hemos hecho referencia.

9.11. Incidencia

Año	Nº de casos	Incidencia
2001	15	5,40–5,65 casos/100.000 habitantes/año
2002	8	
2003	7	
2004	13	
2005	12	
2006	6	4,16–4,31 casos/100.000 habitantes/año
2007	6	
2008	7	
2009	11	
2010	12	
2011	16	6,67 casos/100.000 habitantes/año
2012	11	
2013	15	
2014	13	
2015	10	
Total en los 15 años	162	5,46–5,54 casos/100.000 habitantes/año

Tabla 9.39.: Incidencia de la esclerosis múltiple en el Área Sanitaria de Ferrol desde 2001 hasta 2015.

10

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio epidemiológico de esclerosis múltiple que se realiza en el Área Sanitaria de Ferrol y también el primero realizado en Galicia después del que Ares y colaboradores [27] llevaron a cabo en el ayuntamiento de Santiago de Compostela durante el periodo comprendido entre 1998 y 2003, al que ya hemos hecho referencia en apartados previos de esta misma memoria.

No obstante, existen evidentes diferencias metodológicas entre ambos trabajos de manera que, en el momento de establecer comparaciones entre los resultados obtenidos en ellos, hemos de señalar como más notorias el hecho de ser, el que se presenta aquí, de carácter retrospectivo, a diferencia del análisis prospectivo llevado a cabo en la ciudad compostelana, el tamaño poblacional sobre el que se han realizado dichos estudios y el haberse modificado en gran medida los criterios diagnósticos utilizados para la identificación de los casos, ya que en el estudio publicado por Ares en *Multiple Sclerosis* únicamente fueron incluidos aquellos pacientes que cumplieran criterios diagnósticos de EM clínicamente definida o clínicamente probable según indicaciones de Poser [28] y en el desarrollado por nosotros, en el área sanitaria dependiente de la ciudad departamental de Ferrol, se han clasificado como prevalentes todos aquellos pacientes que cumplan dichos criterios diagnósticos así como los de McDonald 2001 [74] y sus versiones modificadas de los años 2005 y 2010 [75], [73].

Sin embargo, la proximidad geográfica de las dos zonas de estudio, sus similares características climáticas, así como los equiparables ancestros de la mayoría de los individuos integrantes de ambas poblaciones, suponen ventajas al intentar realizar estas comparaciones de resultados sobre todo cuando hay que tener en consideración, como ocurre en esta enfermedad, la posible influencia ambiental y/o genética en el riesgo de desarrollo de la misma.

Desde los primeros estudios epidemiológicos de EM realizados en España en los años 60 hasta los que se llevan a cabo en la actualidad se han producido cambios sustanciales que condicionan, en último término, considerables y significativas variaciones de los resultados obtenidos tanto en el número de casos registrados en las poblaciones estudiadas como en los tiempos de demora en el diagnóstico o en las edades medias de los pacientes en los momentos que se establecen como fechas de prevalencia, por señalar, entre otros, algunos de estos aspectos que podemos observar van variando a lo largo de los años.

Existe una clara diferencia, como ya explicamos en el apartado correspondiente a la epidemiología de la esclerosis múltiple en nuestro país, entre los estudios realizados antes de los años 90 y los que comenzaron a desarrollarse a partir de entonces aplicando los criterios de consenso establecidos en 1989 por el Grupo de Estudio de Enfermedades Desmielinizantes de la SEN [219] con los que se intentó “unificar” las características epidemiológicas que tenían que cumplir este tipo de análisis poblacionales. Es en ese momento, a partir de los años 90, cuando los estudios realizados ponen de manifiesto que España ha de ser considerada como una zona de riesgo medio-alto de esta enfermedad, con prevalencias por encima de 30 casos/100.000 habitantes, frente a lo que se consideraba previamente, una zona de riesgo bajo de desarrollo de EM, con prevalencias tan bajas como 5, 6 ó 9 casos/100.000 habitantes [211], [209], [210], [213], aunque ya hemos señalado que el diseño y la metodología de estos primeros estudios presentan múltiples sesgos o “errores” que posteriormente se han demostrado cruciales cuando se realizan investigaciones epidemiológicas en EM y que atañen tanto al tamaño de la población estudiada, al periodo de duración de la recogida de casos, a la carencia de criterios unificados para el diagnóstico o a la elección inadecuada de las fechas

de prevalencia o de los periodos de incidencia, como señala Hernández [72] en su excelente artículo sobre “controversias y realidades de la epidemiología de la esclerosis múltiple”.

Con el paso de los años muchos de estos errores metodológicos y otros de los posibles sesgos de los estudios epidemiológicos se han ido subsanando de manera que los resultados obtenidos reflejan, cada vez mejor, la auténtica realidad de la enfermedad en nuestro país, al igual que ocurre en otros países europeos occidentales, EEUU y Canadá, donde se demuestra que la prevalencia se va incrementando de manera progresiva a medida que se van realizando sucesivos estudios, mientras que persiste la incógnita aún pendiente de aclarar, ya que los diferentes estudios parecen arrojar resultados contradictorios, sobre si el incremento de la incidencia también es real.

La población del ASF tiene algunos aspectos considerados tradicionalmente como “inconvenientes” al realizar un estudio epidemiológico en EM como sería su tamaño aparentemente “excesivo”, ya que cuenta con casi 200.000 habitantes, lo que, al menos a priori, podría suponer una dificultad añadida para la identificación de los casos de una enfermedad ya de por sí considerada, hasta no hace mucho tiempo, “rara o poco frecuente”, en el sentir general de la población e incluso entre el propio gremio médico, aunque, por el contrario, tiene la “ventaja” de que la totalidad de esta población tiene como referencia la única Sección de Neurología que existe en el área sanitaria, ubicada en el complejo hospitalario, lo que facilita que la práctica totalidad de los pacientes serán valorados por los facultativos especialistas de dicha sección y remitidos, inmediatamente, a la consulta específica de enfermedades desmielinizantes donde serán seguidos de forma periódica de manera que es esperable que, en caso de ocurrir, el número de pacientes del ASF que no hayan sido identificados durante el estudio resulte “insignificante” y no haga que los resultados varíen de manera significativa. Otra de las ventajas con la que contamos al realizar el estudio es la posibilidad de acceso informático a la totalidad de las historias clínicas de los pacientes estudiados, sea cual sea el centro sanitario del territorio SERGAS en el que son seguidos en el momento actual o lo hayan sido con anterioridad. De esta manera, a través de la historia clínica electrónica, podemos conocer los resultados de

estudios diagnósticos de RM, LCR o exámenes neurofisiológicos que se realizaron en otros hospitales, así como el seguimiento de los tratamientos que reciben los pacientes mediante la consulta de dicha información recogida por los servicios de Farmacia o en los Hospitales de Día. Creemos por todo ello que estas “ventajas” que hemos expuesto pueden reducir, al menos en gran medida, el referido “inconveniente” del tamaño de la población estudiada o el carácter exclusivamente retrospectivo del estudio con las “limitaciones” que ello puede conllevar, frente a un seguimiento prospectivo, en enfermedades crónicas en las que muchas veces es difícil establecer con precisión el momento exacto de inicio de los síntomas.

Al igual que ocurre en otros estudios españoles hemos encontrado una clara predominancia de la enfermedad en las mujeres con respecto a los hombres, concretamente en una proporción de 2,5/1, frente a los 1,6/1 del estudio de Santiago de Compostela [27], pero en consonancia con los notificados en otros estudios como los de Calatayud [229], Alcoi [233], Vizcaya [236], Menorca [237], La Palma [238], Las Palmas [243] o Sevilla [247] en los que los valores oscilan, en general, entre 2–3 casos femeninos por cada caso masculino.

Con respecto a la prevalencia global obtenida el día 31 de diciembre de 2015, 109,75 casos/100.000 habitantes, hemos de señalar que es una de las más altas notificadas en España en los últimos años.

Cuando comparamos este valor con los que se han comunicado en nuestro país en los últimos 25 años podemos observar que existen, al menos de manera “artificial”, 3 periodos diferentes:

- 1) años 1990–2000
- 2) década 2000–2010
- 3) a partir del año 2011

A partir de los años 90, como hemos dicho, empiezan a publicarse en España cifras de prevalencia por encima de 30 casos/100.000 habitantes, valor establecido por Kurtzke [81] como límite entre las zonas de riesgo medio y alto de la enfermedad.

Así, entre otros, en 1997, Modrego encuentra en Teruel 32 casos/100.000 habitantes [227], en 1994, Fernández notifica 53 casos/100.000 habitantes en Vélez-Málaga [223], y Uría, en 1996, aporta un valor de 65 casos/100.000 habitantes en Gijón [226]. En todos estos estudios se utilizan, evidentemente, los criterios diagnósticos de Poser ya que no será hasta 2001 cuando aparezca la primera versión, la original, de los criterios de McDonald.

En la primera década del siglo XXI aparecen otras publicaciones epidemiológicas, en las que habitualmente también se utilizan los criterios diagnósticos de Poser, aunque en algunos de estos trabajos también comienza a establecerse el uso de los criterios de McDonald, en sus diferentes versiones. De esta forma, entre el año 2000 y el 2007 tenemos valores de prevalencia que oscilan entre los 40 casos/100.000 habitantes, encontrados por García Gallego en su estudio de Marina Alta, Alicante [239] y los 79 casos/100.000 habitantes del ya mencionado estudio de Ares, en Santiago de Compostela [27]; entre ambos valores se encuentran, entre otros, los 54 casos/100.000 habitantes del estudio de Moral, realizado en Costa de Ponent (Barcelona) en 2002 [240], los 69 casos/100.000 habitantes, de Menorca, del año 2001, que comunicó Casquero [237] y los 75 y 77 casos/100.000 habitantes que encontraron en los años 2003 y 2005, respectivamente, Modrego en su estudio del Bajo Aragón [241] y Aladro en Las Palmas [243].

Será a partir del año 2011 cuando en los estudios realizados en España empiecen a notificarse cifras de prevalencia significativamente más elevadas y que en muchas ocasiones se aproximan bastante a las encontradas en otros países considerados tradicionalmente como de riesgo “alto o muy alto” de la enfermedad y en esto podrían influir, entre otros factores, la utilización de métodos de investigación que en algunas ocasiones varían de manera significativa con respecto a los usados tradicionalmente en epidemiología de la esclerosis múltiple, así como la estandarización del uso de los criterios diagnósticos de McDonald frente a los del año 1983. Será por tanto con respecto a estos estudios más recientes con los que habremos de comparar nuestros resultados de cifras de prevalencia, así como de otros parámetros como la incidencia, las características clínicas de los pacientes o los tiempos de evolución o retraso diagnóstico de la enfermedad.

Entre estos trabajos más recientes caben destacar el realizado en Málaga por parte de Fernández y colaboradores, publicado en 2012, en el que encuentran cifras de prevalencia de 125 casos/100.000 habitantes utilizando el “método de captura-recaptura” [220], el llevado a cabo en Osona por Otero-Romero, publicado en 2013, en el que la prevalencia es de 80 casos/100.000 habitantes [245], el conducido por Izquierdo en Sevilla, publicado en 2015, con una cifra de 90 casos/100.00 habitantes [247], el de Gerona, en 2015, en el que nuevamente Otero-Romero utilizando también el “método captura recaptura” estima entre 108 y 144 casos/100.000 habitantes el valor de la prevalencia [248], o el más recientemente publicado, este mismo año 2016, por Carreón, realizado en Murcia y que arroja una cifra de 98 casos/100.000 habitantes [252]. Existe, sin embargo, una excepción, recientemente publicada, en la que los valores de prevalencia obtenida son menores de lo que parecería esperable en base a las cifras a las que estamos haciendo referencia, sobre todo en estos últimos años, y se trata del estudio de Bártulos [246], realizado en La Rioja y aparecido en 2015, en el que la cifra obtenida es de “únicamente” 65 casos/100.000 habitantes, aunque probablemente esté infravalorada respecto a la realidad y ello sea debido a que no se incluyeron, en la fecha de prevalencia, los pacientes que cumplieran criterios diagnósticos de McDonald 2010 si no solamente aquellos que cumplían los de Poser o los de McDonald 2001 y 2005.

Por lo tanto, los valores de prevalencia a los que hemos hecho referencia en los estudios más recientes se encuentran, casi todos ellos, en consonancia con las cifras obtenidas por nosotros en el ASF lo que parece corroborar el incremento progresivo de la prevalencia que venimos observando en los últimos años no solo en España si no en otros países de nuestro entorno.

Además, al igual que ocurre en otras zonas geográficas donde se confirma un incremento de las cifras de prevalencia cuando los estudios se repiten en ellas mediando entre los mismos un determinado periodo de tiempo, como ha ocurrido por ejemplo en Málaga en 1986, 1994 y 2012 [212], [223], [220], en Osona en 1995 y 2013 [224], [245], en Costa de Ponent en 1999 y 2002 [231], [240] o en Gijón en 1991 y 1996 [217], [226], también nosotros, haciendo las salvedades oportunas como serían el diferente diseño de los estudios y el que la ubicación

geográfica no sea exactamente la misma aunque sí muy próxima latitudinal, climática y “genéticamente” hablando, podríamos “extrapolar” este incremento de la prevalencia con respecto al estudio de Santiago de Compostela en el que se notificó una cifra de 79 casos/100.000 habitantes el día 15 de septiembre de 2003 frente a los 109,75 casos/100.000 habitantes que establecemos nosotros el día 31 de diciembre de 2015. Por este motivo podemos considerar que sería ciertamente muy interesante el que pudiera repetirse, en el Ayuntamiento de Santiago de Compostela y en el momento actual, el mismo estudio realizado por Ares y colaboradores, con un diseño prospectivo de búsqueda e identificación de casos, para poder asegurar este aspecto con mayor certeza, porque, aunque la variación de los criterios diagnósticos utilizados no permitiría considerar “idénticos” ambos análisis poblacionales, lógicamente, tendríamos conocimiento de la variación “real”, desde un punto de vista poblacional, de la enfermedad en dicha localización geográfica tal como se ha reproducido en otros estudios a los que ya hemos hecho mención con anterioridad.

En nuestro estudio se comprueba que las cifras de prevalencia son claramente superiores en las mujeres, 151,09 casos/100.000 habitantes, con respecto a los hombres, 65,18 casos/100.000 habitantes, al igual que ocurre en la práctica totalidad de los estudios publicados en nuestro país, desde los realizados en los años 90 [223], [224], [227], [228], [229], hasta los más recientes conducidos a partir del año 2000 [233], [237], [238], [240], [241], [27], [245], [247].

Cuando consideramos los grupos de edad en los que la enfermedad es más prevalente podemos observar que en el caso del sexo femenino alcanza los valores más elevados entre los 35 y los 49 años, con cifras de hasta 240-330 casos/100.000 habitantes, y entre los varones lo hace, globalmente, en esas mismas franjas de edad e incluso ya en la 5ª década de la vida, con valores que oscilan entre 108 y 144 casos/100.000 habitantes. Este significativo incremento, en ambos sexos, de las edades en las que se obtienen los valores de prevalencia más elevados, puede explicarse por una mayor supervivencia, una mayor esperanza de vida de nuestros pacientes, probablemente en directa relación con el uso de fármacos modificadores del curso de la enfermedad y de una mejora “global” de la asistencia sociosanitaria que reciben. Resultados

similares, así como equiparables consideraciones teóricas aparecen recogidas, entre otros estudios, en los realizados en los últimos 2–3 años en Osona, Sevilla o Murcia [245], [247], [252].

Podemos considerar el ASF como una de las zonas geográficas de localización latitudinal más septentrional de nuestro país en las que se han desarrollado estudios epidemiológicos en EM y el hecho de que las cifras de prevalencia obtenidas sean tan elevadas podría apoyar la clásica teoría “norte–sur” de distribución de la enfermedad, tal como demuestra el hecho de que muchas de las prevalencias más altas notificadas en estudios españoles, al menos en los más “clásicos”, lo han sido en áreas geográficas localizadas en el norte del país como es el caso de Gijón [226], Bajo Aragón [241], Santiago de Compostela [27], Osona [245] o Gerona [248], aunque los recientes estudios realizados en ubicaciones meridionales como sería el caso de los llevados a cabo en Sevilla, Málaga o Murcia [247], [220], [252] en los que también se encuentran valores elevados de prevalencia (90, 125, 98 casos/100.000 habitantes, respectivamente) parecen hacer perder valor a esta hipótesis tradicional de la distribución geográfica de la enfermedad, al menos en nuestro país, tal como también ocurre en otros estudios realizados en países del hemisferio norte como Noruega [311] donde se observan zonas de alta prevalencia que no siguen esta habitual distribución latitudinal.

Cuando analizamos los valores de incidencia de la enfermedad, en este estudio obtenemos cifras que oscilan entre los 4,16–4,31 casos/100.000 habitantes/año del periodo 2006–2010 y los 6,67 casos/100.000 habitantes año del lustro 2011–2015, existiendo un valor intermedio, durante 2001–2005, en el que se alcanzan valores de 5,40–5,65 casos/100.000 habitantes/año. De esta forma el valor medio de incidencia acumulada en estos 15 años sería de 5,46–5,54 casos/100.000 habitantes/año. Esta cifra es prácticamente superponible a la que comunicó muy recientemente Carreón, en Murcia, con 5,8 casos/100.000 habitantes/año [252], mientras que otros estudios españoles contemporáneos muestran valores que oscilan entre 3,6 casos/100.000 habitantes/año encontrados en Gerona [245], 4,1 casos/100.000 habitantes/año del estudio de Las Palmas [243] y 4,6 casos/100.000 habitantes/año que notificó Modrego en su trabajo de Bajo Aragón [241]. En nuestro ámbito geográfico más próximo,

Ares, en 2007, encuentra una incidencia de 5,3 casos/100.000 habitantes/año, en Santiago de Compostela [27], prácticamente similar a la nuestra lo cual no nos permitiría concluir que la incidencia de la enfermedad estuviera incrementándose, al menos en nuestro entorno, como sí apuntan otros estudios españoles recientemente publicados, como el de Izquierdo, del Distrito Norte de Sevilla [247], en el que parece confirmarse este aumento de la incidencia de la enfermedad, al menos entre las mujeres, después de analizar el comportamiento de la población de dicho distrito sanitario en un seguimiento de más de 20 años. Aunque nuestro análisis sea retrospectivo consideramos que el haber estudiado un considerable número de pacientes con seguimientos de, como mínimo, 15–20 años, y el haber realizado comparaciones entre periodos de valoración de 5 años cada uno de ellos, nos permite asegurar, casi con total certeza, que estas son las cifras reales de incidencia en nuestro ámbito habiendo considerado tanto la fecha de inicio de los síntomas como la del momento del diagnóstico y observándose que, en ambos casos, no existen variaciones significativas en estos valores incidentales.

La edad de comienzo de la enfermedad es difícil de precisar, en estudios retrospectivos, en enfermedades como la EM, de carácter crónico y que en muchas ocasiones cursan con brotes que pueden remitir de manera espontánea sin que el paciente precise ninguna valoración o tratamiento médico. De esta forma la edad media de nuestros pacientes en la fecha, “estimada retrospectivamente”, en la que tuvieron sus primeros síntomas es de 34,5 años. En los últimos años, en España, se comunican valores que oscilan entre 29,5 años, en las Palmas [243], y 36 años, en Gerona [248]; valores intermedios son los 29,8 años referenciados en La Palma [238], 30 años en Santiago de Compostela [27], 31,2 años en Lanzarote [244], 31,4 años del estudio de Murcia [245], 32 años en Sevilla [247], 32,3 años en Osona [245] y 33,8 años en Marina Alta [239].

La edad media de los pacientes de nuestra serie en la fecha escogida como día de prevalencia es de 48,1 años. En el estudio de Ares [27] este valor fue de 40,1 años, en La Palma [238], 39,1 años, en Las Palmas [243], 40,3 años, en Lanzarote [244], 40,9 años, en Bajo Aragón [241], 41,3 años, en Menorca [237] 42,1 años y en Marina Alta [239], 46,6 años. Estos datos demues-

tran como las edades medias de los pacientes se van incrementando con el paso de los años lo que es fácilmente explicable por el mejor y más fácil acceso de la población a las instituciones sanitarias, a la utilización de tratamientos específicos, al incremento de la esperanza de vida y, consecuentemente, a la disminución de la tasa de mortalidad debida a la propia enfermedad. De hecho, en nuestra propia cohorte tenemos pacientes que, en la fecha de prevalencia, 31 de diciembre de 2015, tienen 80 años de edad y siguen acudiendo a la consulta de manera periódica para realizar sus oportunas revisiones. Por lo tanto, es esperable que estos pacientes de edades avanzadas vayan aumentando en todas las series y las edades medias sigan incrementándose de manera progresiva.

El tiempo medio de demora diagnóstica, es decir desde el inicio sintomático y el momento de la confirmación de la enfermedad, es de 2,2 años, a pesar de que se recogen casos en los que este periodo llegó a dilatarse incluso 3 décadas; lógicamente estos son casos muy escasos en número, dentro de la cohorte, y muy antiguos en su evolución. Los valores de los estudios españoles son similares al nuestro y varían entre, 1,5 años en Osona [245], 1,7 años en Móstoles [228], 3,6 años en Vizcaya [236], 3 años en Santiago de Compostela [27], 2,2 años en Murcia [245], 4 años en Gerona [248], 3,4 años en Las Palmas [243], 3 años en Valladolid [230], 3,8 años en Gijón [226] y 6,3 años en Marina Alta [239]. Se observa pues que uno de los aspectos más importantes para disminuir el tiempo empleado en el proceso de confirmación de la enfermedad es la progresiva actualización de los criterios diagnósticos, de manera que en la actualidad podemos hacer este diagnóstico en el mismo momento de producirse ya el primer síntoma clínico, aunque es evidente que la investigación prospectiva, mediante la búsqueda e identificación “proactiva” de los casos, a través de un íntimo contacto con la población, las instituciones sociosanitarias y las diferentes especialidades médicas implicadas en una posible relación asistencial con este tipo de pacientes, juega un papel predominante en este acortamiento del tiempo de diagnóstico como pone de manifiesto el hecho de que, hace ya 15 años, en Móstoles, se comunicaran tiempos medios en este proceso de 1,7 años que son prácticamente idénticos a los 1,5 años que se obtienen, en 2013, en Osona.

A este respecto hemos de señalar que nuestros resultados ponen de manifiesto una considerable disminución del tiempo medio de demora diagnóstica cuando aplicamos los criterios originales de McDonald, es decir los del año 2001, de manera que encontramos un valor de 1,87 años durante el periodo 2001–2005, frente al uso de la versión revisada de dichos criterios en 2010, de manera que en el periodo 2011–2015 esta cifra se reduce hasta 1,32 años.

La media de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la fecha de fin del estudio es de 12,6 años. Los estudios españoles muestran cifras que van desde 6,2 años en Menorca [237] hasta 14,7 años en Osona [245] pasando por 7,6 años en Móstoles [228] y Sevilla [247], 8,7 años en Valladolid [230], 9 años en Vélez-Málaga [223], 9,5 años en Lanzarote [244], 10,7 años en Las Palmas [243] y Gijón [226], 10,8 años en Bajo Aragón [241] y Santiago de Compostela [27], 11,5 años en La Palma [238], 12 años en Vic-Osona [224] y 12,5 en Marina Alta [239].

La forma clínica más frecuente entre nuestros pacientes es, al igual que en la mayoría de los estudios realizados en España [27], [224], [226], [227], [230], [232], [233], [236], [237], [238], [239], [241], [243], [244], [246], [247], la remitente recurrente que representa un 72 % del total de casos frente al 15 % constituido por las formas secundarias progresivas y el 13 % de las que se comportan como progresivas desde su inicio. Hemos encontrado un único estudio, el realizado en Calatayud por Pina y colaboradores [229], en el que la forma más frecuente entre la población que forma su cohorte de pacientes es la secundaria progresiva, 53 % del total, sin que los autores den explicación alguna a este respecto siendo de suponer que, en esta serie de pacientes, exista un número muy elevado de sujetos con mucho tiempo de evolución de la enfermedad con la esperable “transformación” de la misma a esta forma de progresión secundaria.

En nuestro análisis hemos encontrado un 6,5 % de casos en los que existen uno o varios familiares afectados, cifra congruente con la mayoría de las publicadas en la literatura universal, aunque la variabilidad de las mismas es considerable teniendo en cuenta, fundamentalmente,

el diseño metodológico de los diferentes estudios. Hemos encontrado varios estudios españoles en los que se hace referencia a la agregación familiar de la enfermedad como el realizado en Zamora [232], en el que se evidenció afectación de varios miembros de una misma familia en el 6,6% del total de los pacientes de su serie, en el de Móstoles [228] aparece solamente 1 paciente, del total de 85 estudiados, que tiene otros familiares afectados, en el de Calatayud [229] la afectación familiar está presente en el 14,7% de los pacientes, en el estudio vallisoletano [230] hay 2 pacientes, de un total de 54, que cumplen esta característica y cifras similares se encuentran en Marina Alta [239] y Bajo Aragón [241] con 3 y 2 pacientes respectivamente a una muestra total de 54 y 44, respectivamente, mientras que en el de Murcia [245] se notifica un valor, para este parámetro, de 3,3%. En algún estudio como los realizados en Teruel [227] o Menorca [237] se hace referencia específica a la ausencia de casos que muestren antecedentes familiares de la misma enfermedad.

Desde el punto de vista del comienzo sintomático de la enfermedad, nuestros pacientes lo hacen, con mayor frecuencia, en forma de neuritis ópticas y, a continuación, con síntomas motores/sensitivos (de topografía cerebral), medulares, troncoencefálicos y cerebelosos. Estos síntomas de debut de la esclerosis múltiple varían de unos trabajos a otros, aunque en la mayoría de ellos suelen repetirse, como más frecuentes, las alteraciones sensitivas [27], [223], [224], [226], [228], [230], [233], [238], [241], [244], [245] aunque existen algunas excepciones como el estudio de Teruel [227], en el que predomina el comienzo en forma de clínica troncoencefálica (diplopia), el de Menorca [237], en el que lo hace con síntomas motores o el de La Rioja [246], en el que los síntomas más frecuentes son los medulares y troncoencefálicos; en el estudio desarrollado en Las Palmas [243] no se consiguió identificar la topografía exacta al comienzo de la enfermedad en casi la mitad de los pacientes (45% del total) mientras que en los que sí pudo establecerse esta localización se objetivó que la más frecuente era la afectación desmielinizante del nervio óptico.

Para concluir queremos señalar que las posibles debilidades o limitaciones del estudio como serían su carácter retrospectivo y el tamaño de la población estudiada pueden quedar contra-

rrestadas, creemos que en gran medida, por la fortaleza que constituye en el mismo el que todos los individuos del Área Sanitaria de Ferrol dependan de una única Sección de Neurología, de ubicación exclusivamente hospitalaria, lo que facilita la derivación precoz de los pacientes con sintomatología sugestiva de EM a nuestras consultas no solamente desde Atención Primaria sino también desde el propio hospital, tanto desde las consultas externas de otras especialidades médicas y quirúrgicas como desde las unidades de hospitalización donde pueden ingresar inicialmente estos enfermos, así como del hecho de que exista en la propia sección, desde hace casi 15 años, una consulta monográfica de enfermedades desmielinizantes en la que se realiza el seguimiento periódico de los pacientes incluso hasta alcanzar fases muy evolucionadas de la enfermedad de manera que, en base a estas consideraciones, se estima mínimo el número de ellos que pueden no ser diagnosticados por nosotros así como el de aquellos que perderíamos en su evolución ulterior.

Por lo tanto, podemos considerar que los resultados obtenidos en este estudio, tanto en cifras de prevalencia, como de incidencia, edades medias, tiempos de evolución y seguimiento, formas familiares, sintomatología inicial o fenotipos clínicos representan de manera fidedigna la realidad actual de la EM en el ASF y son congruentes con la práctica totalidad de los estudios realizados en España, en fechas recientes, tal y como hemos discutido en párrafos anteriores.

11

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de la Esclerosis Múltiple en el Área Sanitaria de Ferrol es de 109 casos/100.000 habitantes.
2. La incidencia de la Esclerosis Múltiple en el Área Sanitaria de Ferrol durante el periodo comprendido entre 2001 y 2015 es de 5,5 casos/100.000 habitantes/año.
3. La Esclerosis Múltiple en el Área Sanitaria de Ferrol es más frecuente en las mujeres, con una proporción de 2,5/1 con respecto a los hombres.
4. En el Área Sanitaria de Ferrol existe un 6,6% de formas familiares de Esclerosis Múltiple.
5. La clínica de inicio más frecuente de la Esclerosis Múltiple en el Área Sanitaria de Ferrol es la neuritis óptica seguida de la sensitiva, motriz, medular, troncoencefálica y cerebelosa.
6. La edad media de comienzo de la Esclerosis Múltiple en el Área Sanitaria de Ferrol es de 34,5 años y la de la fecha de prevalencia de 48,1 años.
7. El tiempo medio de demora diagnóstica de la Esclerosis Múltiple en el Área Sanitaria de Ferrol es de 2,2 años y el tiempo medio de evolución desde el diagnóstico hasta el día de prevalencia de 12,6 años.
8. La más frecuente de las formas clínicas de la Esclerosis Múltiple en el Área Sanitaria de Ferrol en la fecha de prevalencia es la remitente-recurrente, 72%, seguida de la secundaria progresiva, 15%, y de la primaria progresiva, 13%.

Anexos



ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se han desarrollado varias estrategias de búsqueda dependiendo de la base de datos a consultar:

- en las bases de datos de revisiones sistemáticas se han realizado búsquedas generales, como puede verse en la figura A.1 del *Centre for Reviews and Dissemination* (CDR) y en la figura A.2 de la Cochrane Library.

Line	Search	Hits	Delete
<input type="checkbox"/>	1 (multiple sclerosis)	423	Delete
<input type="checkbox"/>	2 (epidemiology) OR (incidence) OR (prevalence)	12092	Delete
<input type="checkbox"/>	3 #1 AND #2	36	Delete
<input type="checkbox"/>	4 * IN HTA	15402	Delete
<input type="checkbox"/>	5 * IN DARE	45425	Delete
<input type="checkbox"/>	6 * IN NHSEED	17613	Delete
<input type="checkbox"/>	7 #3 AND #4	6	Delete
<input type="checkbox"/>	8 #3 AND #5	19	Delete
<input type="checkbox"/>	9 #3 AND #6	11	Delete

Produced by the Centre for Reviews and Dissemination Copyright © 2015 University of York

Figura A.1.: Centre for Reviews and Dissemination.

The screenshot shows the Cochrane Library Search Manager interface. At the top, there is the Cochrane Library logo with the tagline "Trusted evidence. Informed decisions. Better health." and a "Log in / Register" link. Below the logo, there are tabs for "Search", "Search Manager", "Medical Terms (MeSH)", and "Browse". The "Search Manager" tab is active, displaying a search strategy with eight numbered lines. Each line includes a search term, a search count, and a search button. The search terms are: #1 multiple sclerosis:ti,ab,kw; #2 epidemiology:ti,ab,kw; #3 "epidemiologic":ti,ab,kw; #4 incidence:ti,ab,kw; #5 "prevalence":ti,ab,kw; #6 #2 or #3 or #4 or #5; #7 #1 and #6; and #8 (empty). The search counts are 4679, 7613, 2537, 58876, 15480, 79646, 245, and N/A respectively. Below the search strategy, there are buttons for "Clear Strategy" and "Search Help", and a checkbox for "Highlight orphan lines". There is also a "Save strategy" section with fields for "Strategy Name" and "Comments", and a "Save Strategy" button. At the bottom, there is a footer with "Wiley Online Library" and various links like "Publications About us", "Browse By Subject Help", "Resources Agents Advertisers Media Privacy Cookies Terms & Conditions Site Map", and "Copyright © 1999–2015 John Wiley & Sons, Inc. All Rights Reserved." and "About Wiley Wiley.com Wiley Job Network WILEY".

Figura A.2.: Cochrane.

– en las bases de datos de artículos científicos se han llevado a cabo dos estrategias de búsqueda paralelas:

- la primera conducente a la localización de bases de datos o registros sobre la esclerosis múltiple, tanto en inglés como en español, desde el año 2010 hasta el año 2015, según se muestra en la figura A.3.
- la segunda se limitó a la localización de artículos sobre epidemiología, incidencia y prevalencia en España, entre los años 2014–2015, tal como representa la figura A.4.

NCBI Resources How To PubMed Home More Resources Help tmm1160@gmail.com My NCBI Sign Out

PubMed Advanced Search Builder [YouTube Tutorial](#)

Query #16 deleted.

Use the builder below to create your search

Edit Clear

Builder

All Fields [] Show index list

AND All Fields [] Show index list

Search or Add to history

History [Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#12	Add	Search #9 OR #11	129	04:53:43
#11	Add	Search #3 AND #7 Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2015/12/31	47	04:43:04
#10	Add	Search #3 AND #7	241	04:42:51
#9	Add	Search #4 AND #7 Filters: Publication date from 2010/01/01 to 2015/12/31	105	04:42:05
#8	Add	Search #4 AND #7	199	04:41:53
#7	Add	Search #5 AND #6	35845	04:41:24
#6	Add	Search "Epidemiology" [TW] OR "Epidemiologic" [TW] OR "Epidemiological" [TW] OR "Incidence" [TW] OR "Prevalence" [TW]	2006568	04:41:07
#5	Add	Search "Databases" [TW] OR "Database" [TW] "Registries" [TW] OR "Registry" [TW]	67976	04:40:53
#4	Add	Search "Multiple Sclerosis" [MH]	46650	04:40:24
#3	Add	Search "Multiple Sclerosis" [TW]	61816	04:40:15

Figura A.3.: Pubmed.

NCBI Resources How To PubMed Home More Resources Help My NCBI Sign Out

PubMed Advanced Search Builder [YouTube Tutorial](#)

Query #16 deleted.

Use the builder below to create your search

Edit Clear

Builder

All Fields [] Show index list

AND All Fields [] Show index list

Search or Add to history

History [Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#11	Add	Search #5 OR #10	83	06:52:24
#10	Add	Search #8 AND #4 Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2015/12/31	26	06:47:15
#9	Add	Search #8 AND #4	281	06:46:37
#8	Add	Search #6 AND #7	7591	06:46:18
#4	Add	Search "Spain" [TW] OR "Spain" [AD]	339638	06:45:51
#7	Add	Search "Incidence" [TW] OR "Prevalence" [TW] OR "Epidemiology" [TW] OR "Epidemiologic" [TW] OR "Epidemiological" [TW]	2002035	06:45:31
#6	Add	Search "Multiple Sclerosis" [TW]	61683	06:45:11
#5	Add	Search #3 AND #4	51	06:44:32
#3	Add	Search #1 AND #2	1340	06:43:49
#2	Add	Search "Incidence" [MH] OR "Prevalence" [MH] OR "Epidemiology" [MH]	394539	06:43:34
#1	Add	Search "Multiple Sclerosis" [MH]	46592	06:43:11

Figura A.4.: Pubmed.

En el resto de las bases de datos los términos y las estrategias de búsqueda han sido similares, pero adaptándolas a las exigencias del distribuidor de las mismas.

B

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

B.1. Criterios de Poser, 1983

New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis

Category	Attacks	Clinical Evidence	Paraclinical Evidence	CSF OB/IgG
A. Clinically definite				
CDMS A1	2	2		
CDMS A2	2	1	and 1	
B. Laboratory-supported definite				
LSDMS B1	2	1	or 1	+
LSDMS B2	1	2		+
LSDMS B3	1	1	and 1	+
C. Clinically probable				
CPMS C1	2	1		
CPMS C2	1	2		
CPMS C3	1	1	and 1	
D. Laboratory-supported probable				
LSPMS D1	2			+

OB/IgG = oligoclonal bands *or* increased IgG.

B.2. Criterios de McDonald, 2001

Table 3. Diagnostic Criteria

Clinical Presentation	Additional Data Needed for MS Diagnosis
Two or more attacks; objective clinical evidence of 2 or more lesions	None ^a
Two or more attacks; objective clinical evidence of 1 lesion	Dissemination in space, demonstrated by MRI ^b <i>or</i> Two or more MRI-detected lesions consistent with MS plus positive CSF ^c <i>or</i> Await further clinical attack implicating a different site
One attack; objective clinical evidence of 2 or more lesions	Dissemination in time, demonstrated by MRI ^d <i>or</i> Second clinical attack
One attack; objective clinical evidence of 1 lesion (monosymptomatic presentation; clinically isolated syndrome)	Dissemination in space, demonstrated by MRI ^b <i>or</i> Two or more MRI-detected lesions consistent with MS plus positive CSF ^c <i>and</i> Dissemination in time, demonstrated by MRI ^d <i>or</i> Second clinical attack
Insidious neurological progression suggestive of MS	Positive CSF ^c <i>and</i> Dissemination in space, demonstrated by 1) Nine or more T2 lesions in brain <i>or</i> 2) 2 or more lesions in spinal cord, <i>or</i> 3) 4–8 brain plus 1 spinal cord lesion <i>or</i> abnormal VEP ^e associated with 4–8 brain lesions, or with fewer than 4 brain lesions plus 1 spinal cord lesion demonstrated by MRI <i>and</i> Dissemination in time, demonstrated by MRI ^d <i>or</i> Continued progression for 1 year

If criteria indicated are fulfilled, the diagnosis is multiple sclerosis (MS); if the criteria are not completely met, the diagnosis is “possible MS”; if the criteria are fully explored and not met, the diagnosis is “not MS.”

^aNo additional tests are required; however, if tests [magnetic resonance imaging (MRI), cerebral spinal fluid (CSF)] are undertaken and are *negative*, extreme caution should be taken before making a diagnosis of MS. Alternative diagnoses must be considered. There must be no better explanation for the clinical picture.

^bMRI demonstration of space dissemination must fulfill the criteria derived from Barkhof et al and Tintoré et al (see Table 1).

^cPositive CSF determined by oligoclonal bands detected by established methods (preferably isoelectric focusing) different from any such bands in serum or by a raised IgG index.

^dMRI demonstration of time dissemination must fulfill the criteria listed in Table 2.

^eAbnormal visual evoked potential of the type seen in MS (delay with a well-preserved wave form).

Table 1. Magnetic Resonance Imaging Criteria for Brain Abnormality

Three of four of the following

1. One gadolinium-enhancing lesion or nine T2-hyperintense lesions if there is no gadolinium enhancing lesion
2. At least one infratentorial lesion
3. At least one juxtacortical lesion
4. At least three periventricular lesions

Note: One spinal cord lesion can be substituted for one brain lesion. Data from Barkhof et al and Tintoré et al.

Table 2. Magnetic Resonance Imaging Criteria for Dissemination of Lesions in Time

-
1. If a first scan occurs 3 months or more after the onset of the clinical event, the presence of a gadolinium-enhancing lesion is sufficient to demonstrate dissemination in time, provided that it is not at the site implicated in the original clinical event. If there is no enhancing lesion at this time, a follow-up scan is required. The timing of this follow-up scan is not crucial, but 3 months is recommended. A new T2- or gadolinium-enhancing lesion at this time then fulfills the criterion for dissemination in time.
 2. If the first scan is performed less than 3 months after the onset of the clinical event, a second scan done 3 months or more after the clinical event showing a new gadolinium-enhancing lesion provides sufficient evidence for dissemination in time. However, if no enhancing lesion is seen at this second scan, a further scan not less than 3 months after the first scan that shows a new T2 lesion or an enhancing lesion will suffice.
-

B.3. Criterios de McDonald, 2005

Table 4. The 2005 Revisions to the McDonald Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis

Clinical Presentation	Additional Data Needed for MS Diagnosis
Two or more attacks ^a ; objective clinical evidence of two or more lesions	None ^b
Two or more attacks ^a ; objective clinical evidence of one lesion	Dissemination in space, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> ● MRI^c <i>or</i> ● Two or more MRI-detected lesions consistent with MS plus positive CSF^d <i>or</i> ● Await further clinical attack^a implicating a different site
One attack ^a ; objective clinical evidence of two or more lesions	Dissemination in time, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> ● MRI^c <i>or</i> ● Second clinical attack^a
One attack ^a ; objective clinical evidence of one lesion (monosymptomatic presentation; clinically isolated syndrome)	Dissemination in space, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> ● MRI^c <i>or</i> ● Two or more MRI-detected lesions consistent with MS plus positive CSF^d <i>and</i> Dissemination in time, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> ● MRI^c <i>or</i> ● Second clinical attack^a
Insidious neurological progression suggestive of MS	One year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) <i>and</i> Two of the following: <ol style="list-style-type: none"> a. Positive brain MRI (nine T2 lesions or four or more T2 lesions with positive VEP)^f b. Positive spinal cord MRI (two focal T2 lesions) c. Positive CSF^d

If criteria indicated are fulfilled and there is no better explanation for the clinical presentation, the diagnosis is MS; if suspicious, but the criteria are not completely met, the diagnosis is “possible MS”; if another diagnosis arises during the evaluation that better explains the entire clinical presentation, then the diagnosis is “not MS.”

^aAn attack is defined as an episode of neurological disturbance for which causative lesions are likely to be inflammatory and demyelinating in nature. There should be subjective report (backed up by objective findings) or objective observation that the event lasts for at least 24 hours.

^bNo additional tests are required; however, if tests (MRI, CSF) are undertaken and are *negative*, extreme caution needs to be taken before making a diagnosis of MS. Alternative diagnoses must be considered. There must be no better explanation for the clinical picture and some objective evidence to support a diagnosis of MS.

^cMRI demonstration of space dissemination must fulfill the criteria derived from Barkhof and colleagues and Tintoré and coworkers as presented in Table 2.

^dPositive CSF determined by oligoclonal bands detected by established methods (isoelectric focusing) different from any such bands in serum, or by an increased IgG index.

^eMRI demonstration of time dissemination must fulfill the criteria in Table 1.

^fAbnormal VEP of the type seen in MS.

MS = multiple sclerosis; MRI = magnetic resonance imaging; CSF = cerebrospinal fluid; VEP = visual-evoked potential.

B.3. Criterios de McDonald, 2005

Table 1. Magnetic Resonance Imaging Criteria to Demonstrate Dissemination of Lesions in Time

Original McDonald Criterion	2005 Revisions
<p>1. If a first scan occurs 3 months or more after the onset of the clinical event, the presence of a gadolinium-enhancing lesion is sufficient to demonstrate dissemination in time, provided that it is not at the site implicated in the original clinical event. If there is no enhancing lesion at this time, a follow-up scan is required. The timing of this follow-up scan is not crucial, but 3 months is recommended. A new T2- or gadolinium-enhancing lesion at this time then fulfills the criterion for dissemination in time.</p> <p>2. If the first scan is performed less than 3 months after the onset of the clinical event, a second scan done 3 months or longer after the clinical event showing a new gadolinium-enhancing lesion provides sufficient evidence for dissemination in time. However, if no enhancing lesion is seen at this second scan, a further scan not less than 3 months after the first scan that shows a new T2 lesion or an enhancing lesion will suffice.</p>	<p>1. There are two ways to show dissemination in time using imaging:</p> <p>a. Detection of gadolinium enhancement at least 3 months after the onset of the initial clinical event, if not at the site corresponding to the initial event</p> <p>b. Detection of a <i>new</i> T2 lesion if it appears at any time compared with a reference scan done at least 30 days after the onset of the initial clinical event</p>

Table 2. Magnetic Resonance Imaging Criteria to Demonstrate Brain Abnormality and Demonstration of Dissemination in Space

Original McDonald Criteria	2005 Revisions
<p>Three of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> At least one gadolinium-enhancing lesion or nine T2 hyperintense lesions if there is no gadolinium-enhancing lesion At least one infratentorial lesion At least one juxtacortical lesion At least three periventricular lesions <p>NOTE: One spinal cord lesion can substitute for one brain lesion/</p>	<p>Three of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> At least one gadolinium-enhancing lesion or nine T2 hyperintense lesions if there is no gadolinium enhancing lesion At least one infratentorial lesion At least one juxtacortical lesion At least three periventricular lesions <p>NOTE: A spinal cord lesion can be considered equivalent to a brain infratentorial lesion; an enhancing spinal cord lesion is considered to be equivalent to an enhancing brain lesion, and individual spinal cord lesions can contribute together with individual brain lesions to reach the required number of T2 lesions.</p>

Based on data from Barkhof and colleagues and Tintoré and coworkers.

Table 3. Diagnosis of Multiple Sclerosis in Disease with Progression from Onset

Original McDonald Criteria	2005 Revisions
<ol style="list-style-type: none"> Positive CSF <i>and</i> Dissemination in <i>space</i> by MRI evidence of nine or more T2 brain lesions <i>or</i> Two or more cord lesions <i>or</i> Four to eight brain lesions and one cord lesion <i>or</i> Positive VEP with four to eight MRI lesions <i>or</i> Positive VEP with less than four brain lesions plus one cord lesion <i>and</i> Dissemination in <i>time</i> by MRI <i>or</i> Continued progression for 1 year 	<ol style="list-style-type: none"> One year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) <i>Plus</i> two of the following: <ol style="list-style-type: none"> Positive brain MRI (nine T2 lesions or four or more T2 lesions with positive VEP) Positive spinal cord MRI (two focal T2 lesions) Positive CSF^a (isoelectric focusing evidence of oligoclonal IgG bands or increased IgG index, or both).

^aMRI demonstration of space dissemination must fulfill the criteria derived from Barkhof and colleagues and Tintoré and coworkers as presented in Table 2.

CSF = cerebrospinal fluid; MRI = magnetic resonance imaging; VEP = visual-evoked potential.

B.4. Criterios de McDonald, 2010

TABLE 4: The 2010 McDonald Criteria for Diagnosis of MS

Clinical Presentation	Additional Data Needed for MS Diagnosis
≥2 attacks ^a ; objective clinical evidence of ≥2 lesions or objective clinical evidence of 1 lesion with reasonable historical evidence of a prior attack ^b	None ^c
≥2 attacks ^a ; objective clinical evidence of 1 lesion	Dissemination in space, demonstrated by: ≥1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) ^d ; or Await a further clinical attack ^a implicating a different CNS site
1 attack ^a ; objective clinical evidence of ≥2 lesions	Dissemination in time, demonstrated by: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack ^a
1 attack ^a ; objective clinical evidence of 1 lesion (clinically isolated syndrome)	Dissemination in space and time, demonstrated by: For DIS: ≥1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) ^d ; or Await a second clinical attack ^a implicating a different CNS site; and For DIT: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack ^a
Insidious neurological progression suggestive of MS (PPMS)	1 year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) plus 2 of 3 of the following criteria ^d : 1. Evidence for DIS in the brain based on ≥1 T2 lesions in the MS-characteristic (periventricular, juxtacortical, or infratentorial) regions 2. Evidence for DIS in the spinal cord based on ≥2 T2 lesions in the cord 3. Positive CSF (isoelectric focusing evidence of oligoclonal bands and/or elevated IgG index)

If the Criteria are fulfilled and there is no better explanation for the clinical presentation, the diagnosis is "MS"; if suspicious, but the Criteria are not completely met, the diagnosis is "possible MS"; if another diagnosis arises during the evaluation that better explains the clinical presentation, then the diagnosis is "not MS."

^aAn attack (relapse; exacerbation) is defined as patient-reported or objectively observed events typical of an acute inflammatory demyelinating event in the CNS, current or historical, with duration of at least 24 hours, in the absence of fever or infection. It should be documented by contemporaneous neurological examination, but some historical events with symptoms and evolution characteristic for MS, but for which no objective neurological findings are documented, can provide reasonable evidence of a prior demyelinating event. Reports of paroxysmal symptoms (historical or current) should, however, consist of multiple episodes occurring over not less than 24 hours. Before a definite diagnosis of MS can be made, at least 1 attack must be corroborated by findings on neurological examination, visual evoked potential response in patients reporting prior visual disturbance, or MRI consistent with demyelination in the area of the CNS implicated in the historical report of neurological symptoms.

^bClinical diagnosis based on objective clinical findings for 2 attacks is most secure. Reasonable historical evidence for 1 past attack, in the absence of documented objective neurological findings, can include historical events with symptoms and evolution characteristics for a prior inflammatory demyelinating event; at least 1 attack, however, must be supported by objective findings.

^cNo additional tests are required. However, it is desirable that any diagnosis of MS be made with access to imaging based on these Criteria. If imaging or other tests (for instance, CSF) are undertaken and are negative, extreme caution needs to be taken before making a diagnosis of MS, and alternative diagnoses must be considered. There must be no better explanation for the clinical presentation, and objective evidence must be present to support a diagnosis of MS.

^dGadolinium-enhancing lesions are not required; symptomatic lesions are excluded from consideration in subjects with brainstem or spinal cord syndromes.

MS = multiple sclerosis; CNS = central nervous system; MRI = magnetic resonance imaging; DIS = dissemination in space; DIT = dissemination in time; PPMS = primary progressive multiple sclerosis; CSF = cerebrospinal fluid; IgG = immunoglobulin G.

B.4. Criterios de McDonald, 2010

TABLE 1: 2010 McDonald MRI Criteria for Demonstration of DIS

DIS Can Be Demonstrated by ≥ 1 T2 Lesion^a in at Least 2 of 4 Areas of the CNS:

Periventricular

Juxtacortical

Infratentorial

Spinal cord^b

Based on Swanton et al 2006, 2007.

^aGadolinium enhancement of lesions is not required for DIS.

^bIf a subject has a brainstem or spinal cord syndrome, the symptomatic lesions are excluded from the Criteria and do not contribute to lesion count.

MRI = magnetic resonance imaging; DIS = lesion dissemination in space; CNS = central nervous system.

TABLE 2: 2010 McDonald MRI Criteria for Demonstration of DIT

DIT Can Be Demonstrated by:

1. A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, with reference to a baseline scan, irrespective of the timing of the baseline MRI
2. Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time

Based on Montalban et al 2010.

MRI = magnetic resonance imaging; DIT = lesion dissemination in time.

TABLE 3: 2010 McDonald Criteria for Diagnosis of MS in Disease with Progression from Onset

PPMS May Be Diagnosed in Subjects With:

1. One year of disease progression (retrospectively or prospectively determined)
2. Plus 2 of the 3 following criteria^a:
 - A. Evidence for DIS in the brain based on ≥ 1 T2^b lesions in at least 1 area characteristic for MS (periventricular, juxtacortical, or infratentorial)
 - B. Evidence for DIS in the spinal cord based on ≥ 2 T2^b lesions in the cord
 - C. Positive CSF (isoelectric focusing evidence of oligoclonal bands and/or elevated IgG index)

^aIf a subject has a brainstem or spinal cord syndrome, all symptomatic lesions are excluded from the Criteria.

^bGadolinium enhancement of lesions is not required.

MS = multiple sclerosis; PPMS = primary progressive MS; DIS = lesion dissemination in space; CSF = cerebrospinal fluid; IgG = immunoglobulin G.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Orton S, Herrera B, Yee I, Valdar W, Ramagopalan S, Sadovnick A, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol*. 2006;5(11):932–936.
- [2] Kister I, Chamot E, Salter A, Cutter G, Bacon T, Herbert J. Disability in multiple sclerosis: a reference for patients and clinicians. *Neurology*. 2013;80:1018–1024.
- [3] Weinshenker B. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 1996;14(2):291–308.
- [4] Mayr W, Pittock S, McClelland R, Jorgensen N, Noseworthy J, Rodríguez M. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985-2000. *Neurology*. 2003;61:1373–1377.
- [5] Ascherio A, Kassandra L, Munger K. Environmental Risk Factors for Multiple Sclerosis. Part I: The Role of Infection. *Ann Neurol*. 2007;61(4):288–299.
- [6] Ascherio A, Kassandra L, Munger K. Environmental Risk Factors for Multiple Sclerosis. Part II: Noninfectious Factors. *Ann Neurol*. 2007;61(6):504–513.
- [7] Williams R, Rigby A, Airey M, Robinson M, Ford H. Multiple sclerosis: its epidemiological, genetic, and health care impact. *J Epidemiol Community Health*. 1995;49(6):563–569.
- [8] Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372:1502–1517.
- [9] Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002;104(3):182–91.

- [10] Benito-León J, Bermejo Pareja F. Is the epidemiology of multiple sclerosis changing? *Rev Neurol*. 2010;51:385–386.
- [11] Sarasoja T, Wikström J, Paltamaa J, Hakama M, Sumelahti M. Occurrence of multiple sclerosis in central Finland: a regional and temporal comparison during 30 years. *Acta Neurol Scand*. 2004;110(5):331–6.
- [12] Brønnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain*. 2004;127(Pt 4):844–50.
- [13] Hirst C, Ingram G, Pickersgill T, Swingler R, Compston D, Robertson N. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in South East Wales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:386–391.
- [14] Barnett M, Williams D, Day S, Macaskill P, McLeod J. Progressive increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia: a 35-year study. *Journal of the neurological sciences*. 2003;213(1):1–6.
- [15] Firth D. *The case of Augustus d’Este*. Cambridge: At the University Press; 1948.
- [16] Murray T. Prelude to the framing of a disease: multiple sclerosis in the period before Charcot’s *Leçons*. *International MS journal/MS Forum*. 2004;11(3):79–85.
- [17] Murray T. *Multiple sclerosis: the history of a disease*. New York: Demos Medical Publisher; 2005.
- [18] Compston A. The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1988;51(10):1249–1252.
- [19] Guerrero A. Charcot: historia de un descubrimiento. *Revista española de Esclerosis Múltiple*. 2009;11:11–17.
- [20] Carswell R. *Pathological anatomy: illustrations of the elementary forms of disease*. London: Longman, Orme, Brown, Green and Longman; 1838.

- [21] Cruveilhier J. Anatomie pathologique du corps humain, ou descriptions, avec figures lithographiées et coloriées, des diverses altérations morbides dont le corps humain est susceptible. vol. 2. París: Chez JB Baillière; 1829-1842.
- [22] Moreira M, Tilbery C, Lana-Peixoto M, Mendes M, Kaimen-Maciel D, Callegaro D. Aspectos históricos de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol (Barc)*. 2002;34:378–38.
- [23] Charcot J. Histologie de la sclérose en plaques. *Gaz Hop (Paris)*. 1868;41:554–566.
- [24] McAlpine D, Compston N, Acheson E. *Multiple Sclerosis*. Edinburgh: Livingstone; 1955.
- [25] Delgado M, Gili M, Llorca J. *Concepto y usos de la epidemiología*. Medicina Preventiva y Salud Pública. Barcelona: Masson; 2008.
- [26] Gillam S, Yates J, Badrinath P. *Epidemiology. Essential Public Health: theory and practice*. New York: Cambridge University Press; 2007.
- [27] Ares B, Prieto J, Lema M, Dapena D, Arias M, Noya M. Prevalence of multiple sclerosis in Santiago de Compostela (Galicia, Spain). *Mult Scler*. 2007;13(2):262–4.
- [28] Poser C, Paty D, Scheinberg L, McDonald W, Davis F, Ebers G, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1983;13(3):227–31.
- [29] Snow J. *On the mode of communication of cholera*. 2nd ed. London: John Churchill; 1860.
- [30] World Health Organization. *Reglamento Sanitario Internacional [Monografía en internet]*. 2nd ed. Geneva: WHO; 2005. Disponible en: http://www.who.int/ihr/IHR_2005_es.pdf.
- [31] Mendis S. The contribution of the Framingham Heart Study to the prevention of cardiovascular disease: a global perspective. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53:10–14.
- [32] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection-Mexico, March-April 2009. *Mmwr*. 2009;58(17):467–470.

- [33] Feinstein A. *Clinical epidemiology: architecture of clinical research*. Philadelphia: WB Saunders; 1985.
- [34] Rothman K, Greenland S. Types of epidemiologic studies. En: Rothman KJ, Greenland S (eds). *Modern Epidemiology*. Philadelphia: Lippincott Raven; 1998.
- [35] Willer C, Ebers G. Susceptibility to multiple sclerosis: interplay between genes and environment. *Curr Opin Neurol*. 2000;13(3):241–7.
- [36] Simon K, Van der Mei I, Munger K, Ponsonby A, Dickinson J, Dwyer T, et al. Combined effects of smoking, anti-EBNA antibodies, and HLA-DRB1* 1501 on multiple sclerosis risk. *Neurology*. 2010;74(17):1365–1371.
- [37] Granieri E. Exogeneous factors in aetiology of multiple esclerosis. *J Neurovirol*. 2000;6(Supp 2):141–146.
- [38] Fernández O, Fernández V, Guerrero M. *Esclerosis Múltiple*. 2nd ed. Madrid: McGraw Hill-Interamericana; 2005.
- [39] Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Hupperts R. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J Neuroimmunol*. 2008;194(1-2):7–17.
- [40] Willer C, Dyment D, Sadovnick A, Rothwell P, Murray T, Ebers G, et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ*. 2005;330(7483):120.
- [41] Kriesel J, White A, Hayden F, Spruance S, Petajan J. Multiple sclerosis attacks are associated with picornavirus infections. *Mult Scler*. 2004;10(2):145–148.
- [42] Confavreux C, Hutchinson M, Hours M, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. *N Engl J Med*. 1998;339(5):285–91.
- [43] Siva A, Radhakrishnan K, Kurland L, O'Brien P, Swanson J, Rodríguez M. Trauma and multiple sclerosis: a population-based cohort study from Olmsted County, Minnesota. *Neurology*. 1993;43(10):1878–82.

- [44] Simpson Jr S, Taylor B, van der Mei I. The role of epidemiology in MS research: Past successes, current challenges and future potential. *Mult Scler*. 2015;21(8):969–77.
- [45] Brain W. Critical review: disseminated sclerosis. *Q J Med*. 1930;23:343–91.
- [46] Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain*. 1980;103(2):281–300.
- [47] Bentzen J, Flachs EM, Stenager E, Brønnum-Hansen H, Koch-Henriksen N. Prevalence of multiple sclerosis in Denmark 1950–2005. *Mult Scler*. 2010;16(5):520–5.
- [48] Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *The Lancet Neurology*. 2010;9(5):520–532.
- [49] Fasbender P, Kolmel H. Incidence of multiple sclerosis in the urban area of Erfurt, Thuringia, Germany. *Neuroepidemiology*. 2008;30:147–51.
- [50] Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Roederer T, Guillemin F. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, eastern France. *Multiple sclerosis*. 2007;13(8):962–967.
- [51] Midgard R, Riise T, Svanes C, Kvåle G, Nyland H. Incidence of multiple sclerosis in More and Romsdal, Norway from 1950 to 1991. *Brain*. 1996;119(1):203–211.
- [52] Hader W, Yee I. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Saskatoon, Saskatchewan. *Neurology*. 2007;29:1224–29.
- [53] Sahraian M, Khorramnia S, Ebrahim M, Moinfar Z, Lotfi J, Pakdaman H. Multiple sclerosis in Iran: a demographic study of 8.000 patients and changes over time. *Eur Neurol*. 2010;64(6):331–6.
- [54] Pugliatti M, Riise T, Sotgiu M, Sotgiu S, Satta W, Mannu L, et al. Increasing incidence of multiple sclerosis in the province of Sassari, northern Sardinia. *Neuroepidemiology*. 2005;25(3):129–34.

- [55] Granieri E, Economou NT, De Gennaro R, Tola MR, Caniatti L, Govoni V, et al. Multiple sclerosis in the province of Ferrara: evidence for an increasing trend. *Journal of neurology*. 2007;254(12):1642–1648.
- [56] Dahl O, Aarseth J, Myhr K, Nyland H, Midgard R. Multiple sclerosis in Nord-Trøndelag County, Norway: a prevalence and incidence study. *Acta Neurol Scand*. 2004;109:378–84.
- [57] Sundström P, Nyström L, Forsgren L. Prevalence of multiple sclerosis in Västerbotten County in northern Sweden. *Acta Neurol Scand*. 2001;103(4):214–8.
- [58] Simpson S, Pittas F, Van Der Mei I, Blizzard L, Ponsonby AL, Taylor B. Trends in the epidemiology of multiple sclerosis in Greater Hobart, Tasmania: 1951 to 2009. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2011;82(2):180–187.
- [59] Trojano M, Lucchese G, Graziano G, Taylor B, Simpson SJ, Lepore V, et al. Geographical variations in sex ratio trends over time in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012;7(10):e48078.
- [60] Swanton J, Fernando K, Dalton C, Miskiel K, Altmann D, Plant G, et al. Early MRI in optic neuritis: the risk for clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16(2):156–65.
- [61] Pozzilli C, Tomassini V, Marinelli F, Paolillo A, Gasperini C, Bastianello S. ‘Gender gap’ in multiple sclerosis: magnetic resonance imaging evidence. *Eur J Neurol*. 2003;10(1):95–7.
- [62] Bergamaschi R. Prognostic factors in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol*. 2007;79:423–447.
- [63] Weinshenker B, Rice G, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers G. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain*. 1991;114(Pt 2):1045–56.

- [64] Schoonheim M, Popescu V, Rueda Lopes F, Wiebenga O, Vrenken H, Douw L, et al. Subcortical atrophy and cognition: sex effects in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012;79(17):1754–61.
- [65] Antulov R, Weinstock-Guttman B, Cox J, Hussein S, Durfee J, Caiola C, et al. Gender-related differences in MS: a study of conventional and nonconventional MRI measures. *Mult Scler*. 2009;15(3):345–354.
- [66] Pozzilli C, Falaschi P, Mainero C, Martocchia A, D'Urso R, Proietti A, et al. MRI in multiple sclerosis during the menstrual cycle: relationship with sex hormone patterns. *Neurology*. 1999;53(3):622–4.
- [67] Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B. Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Mult Scler*. 2009;15:627–631.
- [68] Stark W, Huppke P, Gärtner J. Paediatric multiple sclerosis: the experience of the German Centre for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescence. *J Neurol*. 2008;255(Suppl 6):119–22.
- [69] Weinshenker B, Bass B, Rice G, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989;112(Pt 1):133–46.
- [70] Robertson N, Compston A. Surveying multiple sclerosis in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(1):2–6.
- [71] Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical, diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol*. 2007;6:887–902.
- [72] Hernández M. Epidemiología de la Esclerosis Múltiple. Controversias y realidades. *Rev Neurol*. 2000;30(10):959–964.

- [73] Polman C, Reingold S, Banwell B, Clanet M, Cohen J, Filippi M, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol*. 2011;69:292–302.
- [74] McDonald W, Compston A, Edan G, Goodkin D, HP H, Lublin F. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*. 2001;50:121–127.
- [75] Polman C, Reingold S, Edan G, Filippi M, Hartung H, Kappos L, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol*. 2005;58:840–846.
- [76] Davenport C. Multiple sclerosis from the standpoint of geographic distribution and race. *Arch of Neurol*. 1922;8:51–58.
- [77] Limburg C. The geographic distribution of multiple sclerosis and its estimated prevalence in US. *Association for research in nervous and mental diseases*. 1950;28:15–24.
- [78] Kurtzke J. Epidemiological approach to multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1996;14(82):213–222.
- [79] Kurtzke J. Further considerations on the geographic distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1967;43(3):283–298.
- [80] Kurtzke J. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1975;51(2):137–157.
- [81] Kurtzke J. The geographical distribution of multiple sclerosis: an update with special reference to Europe and the Mediterranean region. *Acta Neurol Scand*. 1980;62:65–80.
- [82] Dean G, Elian M, De Bono A, Ascjak R, Vella N, Mifsud V, et al. Multiple sclerosis in Malta in 1999: an update. *J Neurol, Neurosurg, Psychiatry*. 2001;73(3):256–260.

- [83] Grimaldi L, Salemi G, Grimaldi G, Rizzo A, Marziolo R, Lo Presti C, et al. High incidence and increasing prevalence of MS in Enna (Sicily), southern Italy. *Neurology*. 2001;57(10):1891–1893.
- [84] Kampman M, Brustad M. Vitamin D; a candidate for the environmental effect in multiple sclerosis-observations from Norway. *Neuroepidemiology*. 2008;30(3):140–146.
- [85] Uría D. Epidemiología genética de la esclerosis múltiple. *Revista de neurología*. 2002;35(10):979–984.
- [86] Poser C. Viking voyages: the origin of multiple sclerosis? An essay in medical history. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1995;161:11–22.
- [87] Kurtzke J, Delasnerie-Lauprêtre N. Reflection on the geographic distribution of multiple sclerosis in France. *Acta Neurol Scand*. 1996;93(2-3):110–117.
- [88] Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World. London: Multiple Sclerosis International Federation; 2013.
- [89] Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor B, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014;9(11):1022–1024.
- [90] Marrie R. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol*. 2004;12(3):709–18.
- [91] Kurtzke J, Hyllested K. Multiple sclerosis in the Faroe Islands: II. Clinical update, transmission, and the nature of MS. *Neurology*. 1986;36(3):307–328.
- [92] Kurtzke J, Hyllested K. Multiple sclerosis in the Faroe Islands: III. An alternative assesment of the three epidemics. *Acta Neurol, Scand*. 1987;76(5):317–339.
- [93] Kurtzke J, Hyllested K, Heltberg A, Olsen A. Multiple sclerosis in the Faroe Islands: V. The occurrence of the fourth epidemic as validation of transmission. *Acta Neurol Scand*. 1993;88(3):161–167.

- [94] Kurtzke J. MS Epidemiology worldwide. One view of current status. *Acta Neurol Scand.* 1995;91(Suppl 161):23–33.
- [95] Joensen P. Multiple sclerosis incidence in the Faroe Islands 1986–2007. *Acta Neurol Scand.* 2010;121:348–353.
- [96] Koch-Henriksen K. Multiple sclerosis in Scandinavia and Finland. *Acta Neurol Scand.* 1995;91(Suppl. 161):55–9.
- [97] Sundström P, Nyström L, Forsgren L. Incidence (1988-97) and prevalence (1997) of multiple sclerosis in Västerbotten County in northern Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(1):29–32.
- [98] Larsen J, Aarli H, Nyland H, [et al]. Western Norway, a high-risk area for multiple sclerosis: a prevalence/incidence study in the county of Hordaland. *Neurology.* 1984;34:1202–07.
- [99] Dahl S. Family studies of relation between perthes disease and congenital dislocation of the hip. *J Med Genet.* 1978;15:296–99.
- [100] Kurtzke J, Gudmundsson J, Bergmann S. Multiple sclerosis in Iceland. I. Evidence of post-war epidemic. *Neurology.* 1982;32(2):143–50.
- [101] Poser C, Benedikz J, Hibberd P. The epidemiology of multiple sclerosis: the Iceland model. Onset-adjusted prevalences rates and other metodological considerations. *J Neurol Sci.* 1992;111(2):143–152.
- [102] Sveinbjornsdottir S, Magnusson H, Benedikz J. Multiple sclerosis in Iceland from 1900 to 2000: A total population study. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3(3):375–83.
- [103] Cook S, Cromarty J, Taap W, Poskanzer D, Walker J, Dowling P. Declining incidence of multiple sclerosis in the Orkney Islands. *Neurology.* 1985;35(4):545–51.

- [104] Visser E, Wilde K, Wilson J, Yong K, Counsell C. A new prevalence study of multiple sclerosis in Orkney, Shetland and Aberdeen city. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(7):719–24.
- [105] Adam A. Multiple sclerosis: epidemic in Kenya. *East Afr Med J*. 1989;66(8):503–6.
- [106] Hogancamp W, Rodríguez M, Weinshkerm B. The epidemiology of multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc*. 1997;72(9):871–878.
- [107] Hopkins R, Indian R, Pinnow E, Conomy J. Multiple sclerosis in Galion, Ohio: prevalence and results of a case-control study. *Neuroepidemiology*. 1991;10(4):192–199.
- [108] Schiffer R, McDermott M, Copley C. A multiple sclerosis cluster associated with a small, north-central Illinois community. *Arch Environ Health*. 2001;56(5):389–95.
- [109] Stein E, Schiffer R, Hall W, Young N. Multiple sclerosis and the workplace: report of an industry-based cluster. *Neurology*. 1987;37(10):1672–7.
- [110] Henry J, Williamson D, Schiffer R, Wagner L, Shire J, Garabedian M. Investigation of a cluster of multiple sclerosis in two elementary school cohorts. *J Environ Health*. 2007;69(10):34–38.
- [111] Kinnunen E. Multiple sclerosis in Finland: evidence of increasing frequency and uneven geographic distribution. *Neurology*. 1984;34(4):457–61.
- [112] Sheremata W, Poskanzer D, Withum D, MacLeod C, Whiteside M. Unusual occurrence on a tropical island of multiple sclerosis. *Lancet*. 1985;2(8455):618.
- [113] Larsen J, Riise T, Nyland H, Kvale G, Aarli J. Clustering of multiple sclerosis in the county of Hordland, Western Norway. *Acta Neurol Scand*. 1985;71(5):390–5.
- [114] Hader W, Irvine D, Sciefer H. A cluster-focus of multiple sclerosis at Heribourg, Saskatchewan. *Can J Neurol Sci*. 1990;17(4):391–4.

- [115] Wender M, Kowal P, Pruchnik-Grabowska D, Hertmanowska H, Marcinkowski J, Zielińska M, et al. The clustering of multiple sclerosis in various administrative subunits of western Poland. *J Neurol*. 1985;232(4):240–5.
- [116] Eastman R, Sheridan J, Poskanzer D. Multiple sclerosis clustering in a small Massachusetts community, with possible common exposures 23 years before onset. *N Engl J Med*. 1973;289(15):793–4.
- [117] Torabi M, Green C, Yu N, Marrie R. Application of three focused cluster detection methods to study geographic variation in the incidence of multiple sclerosis in Manitoba, Canada. *Neuroepidemiology*. 2014;43(1):38–48.
- [118] Dean G. Annual incidence, prevalence, and mortality of multiple sclerosis in white South-African-born and in White immigrants to South Africa. *Br Med J*. 1967;2(5554):724–730.
- [119] Hammond S, English D, McLeod J. The age-range of risk of developing multiple sclerosis. *Brain*. 2000;123(Pt 5):968–974.
- [120] McLeod J, Hammond S, Kurtzke J. Migration and multiple sclerosis in immigrants to Australia from United Kingdom and Ireland: a reassessment. I. Risk of MS by age at immigration. *J Neurol*. 2011;258(6):1140–9.
- [121] McLeod J, Hammond S, Kurtzke J. Migration and multiple sclerosis in United Kingdom and Ireland immigrants to Australia: a reassessment. II. Characteristics of early (pre-1947) compared to later migrants. *J Neurol*. 2012;259(4):684–93.
- [122] Barnett MH, McLeod JG, Hammond SR, Kurtzke JF. Migration and multiple sclerosis in immigrants from United Kingdom and Ireland to Australia: a reassessment. III: risk of multiple sclerosis in UKI immigrants and Australian-born in Hobart, Tasmania. *Journal of neurology*. 2016;263(4):792–798.

- [123] Hammond S, McLeod J, Millingen K, Stewart-Wynne E, English D, Holland J, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in three Australian cities: Perth, Newcastle and Hobart. *Brain*. 1988;111(Pt 1):1–25.
- [124] Elian M, Nigtingale S, Dean G. Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:906–911.
- [125] Alter M, Leibowitz U, Speer J. Risk of multiple sclerosis related to age of immigration to Israel. *Arch Neurol*. 2012;15(3):234–7.
- [126] Kahana E, Zilber N, Abramson H, Biton V, Leibowitz Y, Abramsky O. Multiple sclerosis: genetic versus environmental aetiology: epidemiology in Israel update. *J Neurol*. 1994;241(5):341–6.
- [127] Alter M, Okihira M, Rowley W, Morris T. Multiple sclerosis among Orientals and Caucasians in Hawaii. *Neurology*. 1971;21(2):122–30.
- [128] Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, Fournel I, Bellisario A, Adnet J, et al. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain*. 2010;133(7):1889–1899.
- [129] Bach J. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2002;347:911–920.
- [130] Smestad C, Sandvik L, Holmoy T, Harbo H, Celius E. Marked differences in prevalence of multiple sclerosis between ethnic groups in Oslo, Norway. *J Neurol*. 2008;255(1):49–55.
- [131] Ahlgren C, Odén A, Lycke J. A nationwide survey of the prevalence of multiple sclerosis in immigrant populations of Sweden. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18(8):1099–1107.
- [132] Guimond C, Lee J, Ramagopalan S, [et al.]. Multiple sclerosis in the Iranian immigrant population of BC, Canada: prevalence and risk factors. *Mult Scler*. 2014;20:1182–1188.

- [133] Kurtzke J, Beebe G, Norman JJ. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans: III. Migration and the risk of MS. *Neurology*. 1985;35:672–678.
- [134] Fawcett J, Skegg D. Geographic distribution of MS in New Zealand Evidence from hospital admissions and deaths. *Neurology*. 1988;38(3):416–416.
- [135] Gronlie S, Myrvoll E, Hansen G, Gronning M, Mellgren S. Multiple Sclerosis in North Norway, and first appearance in an indigenous population. *J Neurol*. 2000;247:129–133.
- [136] Harbo H, Utsi E, Lorentzen Å, Kampman M, Celius E, Myhr KM, et al. Low frequency of the disease-associated DRB1* 15-DQB1* 06 haplotype may contribute to the low prevalence of multiple sclerosis in Sami. *Tissue antigens*. 2007;69(4):299–304.
- [137] Saeedi J, Rieckmann P, Yee I, Tremlett H, et al. Characteristics of multiple sclerosis in aboriginals living in British Columbia, Canada. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18(9):1239–1243.
- [138] Amezcua L, Lund B, Weiner L, Islam T. Multiple sclerosis in Hispanics: a study of clinical disease expression. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011;17(8):1010–1016.
- [139] Cree B, Khan O, Bourdette D, Goodin D, Cohen J, Marrie R, et al. Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;63(11):2039–2045.
- [140] Kister I, Chamot E, Bacon J, Niewczyk P, De Guzman R, Apatoff B, et al. Rapid disease course in African Americans with multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;75(3):217–223.
- [141] Compston A. Genetic susceptibility to multiple sclerosis. En Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Mathews B, Wekerle H, eds. *McAlpine's multiple sclerosis*. 3rd ed. London: Churchill Livingstone; 1998.
- [142] Ebers G, Sadovnick A. The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol*. 1994;54:1–17.

- [143] Poser C. The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview. *Ann Neurol.* 1994;Suppl 2(36):180–93.
- [144] Flores J, González S, Morales X, Yescas P, Ochoa A, Corona T. Absence of multiple sclerosis and demyelinating diseases among Lacandonians, a pure Amerindian ethnic group in Mexico. *Multiple sclerosis international.* 2012;2012. [accedido en abr 2016]. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/msi/2012/292631/>.
- [145] Latin American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Proceedings of the first congress of the Latin American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Revista Neurológica Argentina* In press. 2000;p. 11–13.
- [146] Rivera V, Gómez J. Multiple sclerosis in LatinAmerica. *Médico Interamericano.* 2000;19:458–465.
- [147] O’Gorman C, Lin R, Stankovich J, Broadley S. Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data. *Neuroepidemiology.* 2013;40:1–12.
- [148] Westerlind H, Ramanujam R, Uvehag D, Kuja-Halkola R, Boman M, Bottai M, et al. Modest familial risks for multiple sclerosis: a registry-based study of the population of Sweden. *Brain.* 2014;137(Pt 3):770–8.
- [149] Ristori G, Cannoni S, Stazi M, Vanacore N, Cotichini R, Alfó M, et al. Multiple sclerosis in twins from continental Italy and Sardinia: a nationwide study. *Ann Neurol.* 2006;59(1):27–34.
- [150] Handel AE, Giovannoni G, Ebers GC, Ramagopalan SV. Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2010;6(3):156–166.
- [151] Curtius F. *Multiple Sklerose Und Erbanlage.* Leipzig, Germany: Thieme; 1933.
- [152] Willer C, Dymnt D, Cherny S, Ramagopalan S, Herrera B, Morrison K, et al. A genome-wide scan in forty large pedigrees with multiple sclerosis. *J Hum Genet.* 2007;52(12):955–62.

- [153] Sawcer S, Franklin R, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol.* 2014;13(7):700–9.
- [154] Ebers G, Sadovnick A, Risch N, the Canadian Collaborative Study Group. A genetic basis for familial aggregation in multiple Sclerosis. *Nature.* 1995;377:150–151.
- [155] Sadovnick A, Ebers G, Dyment D, Risch N. Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. The Canadian Collaborative Study Group. *Lancet.* 1996;347(9017):1728–30.
- [156] Nielsen NM, Westergaard T, Rostgaard K, Frisch M, Hjalgrim H, Wohlfahrt J, et al. Familial risk of multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *Am J Epidemiol.* 2005;162(8):774–778.
- [157] Ebers G, Sadovnick A, Dyment D, Yee I, Willer C, Risch N. Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. *Lancet.* 2004;363(9423):1773–1774.
- [158] Al Jumah M, Kojan S, Al Khathaami A, Al Abdulkaream I, Al Blawi M, Jawhary A. Familial multiple sclerosis: does consanguinity have a role? *Multiple Sclerosis Journal.* 2011;17(4):487–489.
- [159] Dessa-Sadovnick A, Yee I, Ebers G, Canadian Collaborative Study Group. Recurrence risks to sibs of MS index cases: impact of consanguineous matings. *Neurology.* 2001;56(6):784–5.
- [160] Weinshenker B, Bulman D, Carriere W, Baskerville J, Ebers G. A comparison of sporadic and familial multiple sclerosis. *Neurology.* 1990;40(9):1354–8.
- [161] Willer C, Dyment D, Risch N, Sadovnick A, Ebers G, The Canadian Collaborative Study Group. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(22):12877–82.
- [162] Islam T, Gauderman WJ, Cozen W, Hamilton AS, Burnett ME, Mack TM. Differential twin concordance for multiple sclerosis by latitude of birthplace. *Ann Neurol.* 2006;60(1):56–64.

- [163] Ebers G, Bulman D, Sadovnick A. A population based study of multiple sclerosis in twins. *New Engl J Med*. 1986;315(26):1638–1642.
- [164] Ebers G, Sadovnick A, Risch N. Canadian Collaborative Study Group. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. *Neurology*. 1990;40(9):1354–8.
- [165] Robertson N, O’Riordan J, Chataway J, Kingsley D, Miller D, Clayton D, et al. Offspring recurrence rates and clinical characteristics of conjugal multiple sclerosis. *Lancet*. 1997;349(9065):1587–90.
- [166] International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. A high-density screen for linkage in multiple sclerosis. *Am J Hum Genet*. 2005;77(3):454–67.
- [167] International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011;476(7359):214–9.
- [168] Ramagopalan S, Morris A, Dyment D, Herrera B, DeLuca G, Lincoln M, et al. The inheritance of resistance alleles in multiple sclerosis. *PLoS Genet*. 2007;3(9):1607–13.
- [169] Patsopoulos N, Barcellos L, Hintzen R, Schaefer C, Van-Duijn C, Noble J, et al. Fine-Mapping the Genetic Association of the Major Histocompatibility Complex in Multiple Sclerosis: HLA and Non-HLA Effects. *PLoS Genet*. 2013;9(11):e1003926.
- [170] Gregory S, Schmidt S, Seth P, Oksenberg J, Hart J, Prokop A, et al. The Multiple Sclerosis Genetics Group. Interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2007;39(9):1083–1091.
- [171] International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med*. 2007;357(9):851–62.
- [172] Lin X, Deng F, Lu X, Lei S. Susceptibility Genes for Multiple Sclerosis Identified in a Gene-Based Genome-Wide Association Study. *J Clin Neurol*. 2015;11(4):311–8.

- [173] Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J, et al. *McAlpine's multiple sclerosis*. 4th ed. London: Churchill Livingstone; 2006.
- [174] Johnson RT. *Viral infections of the nervous system*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998.
- [175] Fernández-Muñoz R, Celma-Serrat M. Virus y desmielinización: ¿por qué sospechar la implicación de un virus en la etiología de la esclerosis múltiple? *Rev Neurol*. 2002;35(10):964–72.
- [176] Smith-Jensen T, Burgoon M, Anthony J, Kraus H, Gilden D, Owens G. Comparison of immunoglobulin G heavy-chain sequences in MS and SSPE brains reveals an antigen-driven response. *Neurology*. 2000;54(6):1227–32.
- [177] Stoner G. Implications of progressive multifocal leukoencephalopathy and JC virus for the etiology of MS. *Acta Neurol Scand*. 1991;83(1):20–33.
- [178] Levin M, Jacobson S. HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): a chronic progressive neurologic disease associated with immunologically mediated damage to the central nervous system. *J Neurovirol*. 1997;3(2):126–40.
- [179] Jellinger K, Setinek U, Drlicek M, Bohm G, Steurer A, Lintner F. Neuropathology and general autopsy findings in AIDS during the last 15 years. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2000;100(2):213–20.
- [180] Ross R, Cheang M, Landry G, Klassen L, Doerksen K. Herpes zoster and multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 1999;26(1):29–32.
- [181] Ferrante P, Mancuso R, Pagani E, Guerini FR, Calvo MG, Saresella M, et al. Molecular evidences for a role of HSV-1 in multiple sclerosis clinical acute attack. *Journal of neurovirology*. 2000;6:S109–S114.
- [182] Albright A, Lavi E, Black J, Goldberg S, O'Connor M, González-Scarano F. The effect of human herpesvirus-6 (HHV-6) on cultured human neural cells: oligodendrocytes and microglia. *J Neurovirol*. 1988;4(5):486–94.

- [183] Confavreux C, Suissa S, Saddinger P, Bourdès V, Vukusic S. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. New England Journal of Medicine.* 2001;344(5):319–326.
- [184] Goodin D. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. In *Handbook of Clinical Neurology.* vol. 122. Goodin DS, ed: Elsevier B.V; 2014.
- [185] Ueda P, Rafatnia F, Bäärnhielm M, Fröbom R, Korzunowicz G, Lönnerbro R, et al. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2014;76(3):338–46.
- [186] Ascherio A, Munger K, Simon K. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2010;9:599–612.
- [187] Sundström P, Salzer J. Vitamin D and multiple sclerosis—from epidemiology to prevention. *Acta Neurol Scand.* 2015;132(199):56–61.
- [188] Correale J, Gaitan M. Multiple sclerosis and environmental factors. *Acta Neurol Scand.* 2015;132(Supp. 199):46–55.
- [189] Fragoso Y, Adoni T, Damasceno Aea. Unfavorable outcomes during treatment of multiple sclerosis with high doses of vitamin D. *J Neurol Sci.* 2014;346:341–342.
- [190] Hans F, Wei L, Bereczki D, Acuff V, Demaro J, Chen J, et al. Nicotine increases microvascular blood flow and flow velocity in three groups of brain areas. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1993;265(6):H2142–H2150.
- [191] Hedström A, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Nicotine might have a protective effect in the etiology of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19:1009–13.
- [192] O’Gorman C, Broadley S. Smoking and multiple sclerosis: evidence for latitudinal and temporal variation. *J Neurol.* 2014;261:1677–83.

- [193] Ganesh A, Stahnisch F. On the historical succession of vessel-based therapies in the treatment of multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2013;70(1-2):48–58.
- [194] Arruti M, Castillo-Triviño T, Egiúes N, Olascoaga J. Tabaco y esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2015;60(4):169–178.
- [195] Swank R. Multiple sclerosis; a correlation of its incidence with dietary fat. *Am J Med Sci.* 1950;220(4):421–30.
- [196] Swank R. Multiple sclerosis: fat-oil relationship. *Nutrition.* 1991;7(5):368–76.
- [197] Ashtari F, Jamshidi F, Shoormasti R, Pourpak Z, M A. Cow's milk allergy in multiple sclerosis patients. *J Res Med Sci.* 2013;18:S62–65.
- [198] Vauzour D. Dietary polyphenols as modulators of brain functions: biological actions and molecular mechanisms underpinning their beneficial effects. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012:ID.914273.
- [199] Jafarirad S, Siassi F, Harirchian M, Sahraian M, Eshraghian M, Shokri F, et al. The effect of vitamin A supplementation on stimulated T-cell proliferation with myelin oligodendrocyte glycoprotein in patients with multiple sclerosis. *J Neurosci Rural Pract.* 2012;3:294–8.
- [200] Najafi M, Shaygannajad V, Mirpourian M, Gholamrezaei A. Vitamin B (12) deficiency and multiple sclerosis; is there any association?. *Int J Prev Med.* 2012;3(286-9).
- [201] Pisacane A, Impagliazzo N, Russo M, Valiani R, Mandarini A, Florio C, et al. Breast feeding and multiple sclerosis. *Br Med J.* 1994;308(6941):1411–2.
- [202] Foster M, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Tamaño-Blanco M, Badgett D, Carl E, et al. Associations of moderate alcohol consumption with clinical and MRI measures in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2012;243(1):61–68.

- [203] Pozuelo-Moyano B, Benito-León J. Dieta y esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2014;58(10):455–464. [accedido el 08 abr 2016]. Disponible en: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/5810/b1100455.pdf>.
- [204] Riccio P, Rossano P. Nutrition Facts in Multiple Sclerosis. *ASN Neuro.* 2015;7(1).
- [205] Fernández O, Álvarez-Cermeño JC, Arroyo-González R, Brieva L, Calles-Hernández MC, Casanova-Estruch B, et al. Revisión de las novedades del congreso conjunto ECTRIMS-ACTRIMS 2014, presentadas en la VII Reunión Post-ECTRIMS (I). *Rev Neurol.* 2015;61(5):215–24.
- [206] Conradi S, Malzahn U, Schröter F, Paul F, Quill S, Spruth E, et al. Environmental factors in early childhood are associated with multiple sclerosis: a case-control study. *BMC neurology.* 2011;11(1):123.
- [207] Sotgiu S, Pugliatti M, Sotgiu A, Sanna A, Rosati G. Does the “hygiene hypothesis” provide an explanation for the high prevalence of multiple sclerosis in Sardinia? *Auto-immunity.* 2003;36(5):257–60.
- [208] Garg N, Smith T. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain and Behavior.* 2015;5(9):e00362.
- [209] Oliveras de la Riva C, Aragonés-Ollé M, Mercadé-Sobrequés JB. Estudio de la incidencia relativa y absoluta de la esclerosis múltiple en nuestra región. *An Med Cir.* 1968;54:13–5.
- [210] Sosa Henriquez M, Betancor León F, Rosas C, Navarro MC. La esclerosis múltiple en la provincia de Las Palmas. *Arch Neurobiol.* 1983;46(3):161–166.
- [211] Miró J, Rebollo M, Combarros O, Polo J, Leno C, Berciano J. Esclerosis múltiple en Cantabria. Estudio retrospectivo de 30 casos. *Rev Clin Esp.* 1984;175(3-4):153–156.
- [212] Fernández O, Izquierdo G, Campos V, Pastor M. Epidemiología de la esclerosis múltiple en la provincia de Málaga (España). Un estudio de prevalencia. *Neurología.* 1986;1(1):3–5.

- [213] Barduzal Angels S, Oliveros A, Manubens J, Morales F. Esclerosis múltiple: estudio epidemiológico retrospectivo en Aragón (1975-1985). *Neurología*. 1987;2(3):97–100.
- [214] Martín R, Matías-Guiu J, Calatayud E, Moltó J, Insa R, Aranaz J. Epidemiología de la esclerosis múltiple en la comarca de Alcoi (Alicante). *Neurología*. 1988;3:34–35.
- [215] Ruíz-Ezquerro JJ, Ortíz-Castaño A, López-Alburquerque JT, López-García M, Cacho-Gutiérrez J. Epidemiología de la esclerosis múltiple (EM) (Salamanca y Zamora). *Neurología*. 1988;3:35–35.
- [216] García J, Rodríguez S, Sosa-Henríquez M, Batista E, Corujo E, Font-de Mora-Turón A, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Lanzarote (Canary Islands). *Neurology*. 1989;39(2 pt 1):265–67.
- [217] Uría D. Epidemiología de la esclerosis múltiple en Gijón (Asturias). (VIII Cong. Nac. Neurol.). *Neurología*. 1990;.
- [218] Antón-Aranda E, Martínez-Lage JM, Maravi-Petri E, Gállego-Culleré J, De Castro P, Villanueva-Eusa JA. Epidemiología y aspectos evolutivos clínicos de la esclerosis múltiple en Navarra. *Neurología*. 1991;6(5):160–9.
- [219] Fernández O, Casabona J, Dean G. Protocolo epidemiológico de esclerosis múltiple. Grupo de Trabajo en esclerosis múltiple de la Sociedad Española de Neurología. Reunión Extraordinaria de la SEN. 1989. Palma de Mallorca: Sociedad Española de Neurología; 1989.
- [220] Fernández O, Fernández V, Guerrero M, León A, López-Madrona J, Alonso A, et al. Multiple sclerosis prevalence in Málaga, Southern Spain estimated by the capture–recapture method. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18(3):372–376.
- [221] Sagnes-Raffy C, Gourraud P, Hannon V, Bourrel R, Laffontan M, Gaulene M, et al. Multiple sclerosis in Haute-Garonne: an important underestimate of prevalence. *Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique*. 2010;58:23–31.

- [222] Otero S, Batlle J, Bonaventura I, Brieva L, Bufill E, Cano A, et al. Situación epidemiológica actual de la esclerosis múltiple: pertinencia y puesta en marcha de un registro poblacional de nuevos casos en Cataluña. *Rev Neurol*. 2010;50(10):623–33.
- [223] Fernández O, Luque G, San Román C, Bravo M, Dean G. The prevalence of multiple sclerosis in the Sanitary District of Velez-Malaga, southern Spain. *Neurology*. 1994;44(3 Pt 1):425–9.
- [224] Bufill E, Blesa R, Galán I, Dean G. Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona, Catalonia, northern Spain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(5):577–81.
- [225] Sempere AP, Claveria LE, Duarte J, Coria F, Cabezas C. Multiple sclerosis in Spain. *Neurology*. 1995;45(1):202.
- [226] Uría DF, Abad P, Calatayud MT, Virgala P, Díaz A, Chamizo C, et al. Multiple sclerosis in Gijon health district, Asturias, northern Spain. *Acta Neurol Scand*. 1997;96(6):375–9.
- [227] Modrego-Pardo P, Pina-Latorre M, López A, Errea J, Modrego P. Prevalence of multiple sclerosis in the province of Teruel, Spain. *Journal of Neurology*. 1997;244(3):182–185.
- [228] Benito-León J, Martín E, Vela L, Villar ME, Felgueroso B, Marrero C, et al. Multiple sclerosis in Móstoles, central Spain. *Acta Neurol Scand*. 1998;98(4):238–42.
- [229] Pina MA, Ara JR, Modrego PJ, Morales F, Capablo JL. Prevalence of multiple sclerosis in the sanitary district of Calatayud, Northern Spain: is Spain a zone of high risk for this disease? *Neuroepidemiology*. 1998;17(5):258–64.
- [230] Tola MA, Yugueros MI, Fernández-Buey N, Fernández-Herranz R. Prevalence of multiple sclerosis in Valladolid, northern Spain. *Journal of Neurology*. 1999;246(3):170–174.
- [231] Callén A, Turbau A, Martínez-Yélamos G, Martín-Ozaeta G, Hernández R, Arbizu T. Incidencia de la esclerosis múltiple en la región sanitaria Costa de Ponent (Barcelo-

- na). En J. Matías-Guiu y O. Fernández, eds. *Epidemiología de la esclerosis múltiple en España*. Barcelona: Prous Science; 2001.
- [232] Ruíz-Ezquerro J. Estudio de la esclerosis múltiple en Castilla y León. Los estudios de Zamora y Salamanca. En J. Matías-Guiu y O. Fernández, eds. *Epidemiología de la esclerosis múltiple en España*. Barcelona: Prous Science; 2001.
- [233] Mallada-Frechín J, Matías-Guiu GJ, Martín R, López-Arlandis J, Camacho-Cuartero J, Beltrán I, et al. Prevalencia de la esclerosis múltiple en el área sanitaria de Alcoi. *Revista de neurología*. 2000;30(12):1131–1134.
- [234] Rosati G. Descriptive epidemiology of multiple sclerosis in Europe in the 1980s: a critical overview. *Ann Neurol*. 1994;36(Suppl 2):S164–174.
- [235] Rivera C. *Epidemiología de la esclerosis múltiple en el área sanitaria de Alcoy. Estudio de prevalencia e incidencia desde 1986-1991 [Tesis]*. Alicante: Universidad de Alicante. Facultad de Medicina; 1991.
- [236] Antigüedad A, Mendibe M. *Epidemiología de la esclerosis múltiple en Vizcaya*. En J. Matías-Guiu y O. Fernández, eds. *Epidemiología de la esclerosis múltiple en España*. Barcelona: Prous Science; 2001.
- [237] Casquero P, Villoslada P, Montalbán X, Torrent M. Frequency of multiple sclerosis in Menorca, Balearic islands, Spain. *Neuroepidemiology*. 2001;20(2):129–33.
- [238] Hernández MA. *Epidemiology of multiple sclerosis in the Canary Islands (Spain): a study on the island of La Palma*. *J Neurol*. 2002;249(10):1378–81.
- [239] García Gallego A, Morera Guitart J. Prevalencia y características de la esclerosis múltiple en el distrito sanitario de Marina Alta. *Revista de Neurología*. 2002;34(8):732–737.
- [240] Moral E, Carmona O, Casado V, Callén A, Martín-Ozaeta G, Yélamos A. Estudio de la incidencia de la esclerosis múltiple en la región sanitaria Costa de Ponent durante 15 años consecutivos. *Neurología*. 2002;17(9):108.

- [241] Modrego PJ, Pina MA. Trends in prevalence and incidence of multiple sclerosis in Bajo Aragón, Spain. *J Neurol Sci.* 2003;216(1):89–93.
- [242] Navarro X. Geographical distribution of multiple sclerosis mortality in Spain. *Acta Neurol Scand.* 1987;76:306–309.
- [243] Aladro Y, Alemany M, Pérez-Vieitez M, Amela R, Conde M, Reyes M, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Las Palmas, Canary Islands, Spain. *Neuroepidemiology.* 2005;24(1-2):70–75.
- [244] Hernández-Ramos FJ. Epidemiología de la Esclerosis Múltiple en la isla de Lanzarote y sus variaciones en los últimos años [Tesis]. Sevilla: Universidad de Sevilla. Facultad de Medicina. Departamento de Medicina; 2007.
- [245] Otero-Romero S, Roura P, Sola J, Altimiras J, Sastre-Garriga J, Nos C, et al. Increase in the prevalence of multiple sclerosis over a 17-year period in Osona, Catalonia, Spain. *Mult Scler.* 2013;19(2):245–8.
- [246] Bártulos Iglesias M, Marzo Sola ME, Estrella Ruí LA, Bravo Anguiano Y. Epidemiological study of multiple sclerosis in La Rioja. *Neurología (English Edition).* 2014;30(9):552–560.
- [247] Izquierdo G, Venegas A, Sanabria C, Navarro G. Long-term epidemiology of multiple sclerosis in the Northern Seville District. *Acta Neurol Scand.* 2015;132(2):111–7.
- [248] Otero-Romero S, Ramió-Torrentà L, Pericot I, Carmona O, Perkal H, Saiz A, et al. Onset-adjusted incidence of multiple sclerosis in the Girona province (Spain): Evidence of increasing risk in the south of Europe. *J Neurol Sci.* 2015;359:146–150.
- [249] Ragonese P, Salemi G, D'Amelio M, Gammino M, Aridon P, Savettieri G. Multiple sclerosis in southern Europe: Monreale City, Italy. A twenty-year follow-up incidence and prevalence study. *Neuroepidemiology.* 2004;23(6):306–9.
- [250] de Sá J. Epidemiología de la esclerosis múltiple en Portugal y España. *Rev Neurol.* 2010;51(7):387–92.

- [251] Kingwell E, Marriott J, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC neurology*. 2013;13(1):128.
- [252] Carreón-Guarnizo E, Andréu-Reinón E, Cerdán-Sánchez M, Carrasco-Torres R, Hernández-Clares R, Prieto-Valiente L, et al. Prevalencia de la esclerosis múltiple en la Región de Murcia. *Rev Neurol*. 2016;62:396–402.
- [253] Santón A, Cristóbal E, Aparicio M, Royuela A, Villar L, Álvarez-Cermeño J. High frequency of co-infection by Epstein-Barr virus types 1 and 2 in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011;17(11):1295–300.
- [254] Mallada-Frechín J, Matías-Guiu GJ, Martín R, López-Arlandis J, Camacho-Cuartero J, Beltrán I, et al. Incidencia de la esclerosis múltiple en Alcoy. 12 años de estudio (1896-1997). *Rev Neurol*. 2000;30(12):1128–1131.
- [255] Flachenecker P, Buckow K, Pugliatti M, Kes V, Battaglia M, Boyko A, et al. Multiple sclerosis registries in Europe—results of a systematic survey. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(11):1523–1532.
- [256] Binzer M, Forsgren L, Holmgren G, Drugge U, Fredrikson S. Familial clustering of multiple sclerosis in a northern Swedish rural district. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(4):497–499.
- [257] Dean G, Aksoy H, Akalin T, Middleton L, Kyriallis K. Multiple sclerosis in the Turkish- and Greek-speaking communities of Cyprus: a United Nations (UNHCR) Bicomunal Project. *J Neurol Sci*. 1997;145(2):163–168.
- [258] Becuş T, Popoviciu L. Epidemiologic survey of multiple sclerosis in Mureş County, Romania. *Romanian journal of neurology and psychiatry*. 1994;32(2):115–122.
- [259] Grasso A, Reggio A, Marano P, Florio S, Scordino N, Cappello S, et al. Epidemiological survey of multiple sclerosis in Catania city. *Ital J Neurol Sci*. 1992;13(4):301–309.

- [260] Milanov I, Topalov N, Kmetski T. Prevalence of multiple sclerosis in Gypsies and Bulgarians. *Neuroepidemiology*. 1999;18(4):218–222.
- [261] Tienari P, Sumelahti M, Rantamäki T, Wikström J. Multiple sclerosis in western Finland: evidence for a founder effect. *Clin Neurol Neurosur*. 2004;106(3):175–179.
- [262] Nicoletti A, Fermo S, Reggio E, Tarantello R, Liberto A, Le Pira F, et al. A possible spatial and temporal cluster of multiple sclerosis in the town of Linguaglossa, Sicily. *J Neurol*. 2005;252(8):921–925.
- [263] Rothwell P, Charlton D. High incidence and prevalence of multiple sclerosis in south east Scotland: evidence of a genetic predisposition. *J Neurol, Neurosur Psychiatry*. 1998;64(6):730–735.
- [264] Sumelahti M, Tienari P, Wikström J, Palo J, Hakama M. Regional and temporal variation in the incidence of multiple sclerosis in Finland 1979–1993. *Neuroepidemiology*. 2000;19(2):67–75.
- [265] Ebers G. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7(3):268–277.
- [266] McAlpine D, Lumsden CE, Acheson E. *Multiple sclerosis: a reappraisal*. Edinburgh : Churchill Livingstone; 1972.
- [267] Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1965;122(1):552–568.
- [268] Associazione Italiana Sclerosi Multipla Onlus. Bilancio sociale [Monografia en internet]. Geneva: AISM Onlus; 2014. [accedido may 2016]. Disponible en: <http://bilanciosociale.aism.it/wp-content/uploads/2014/05/AISM-Bilancio-2014.pdf>.

- [269] Puthenparampil M, Seppi D, Rinaldi F, Federle L, Calabrese M, Perini P, et al. Increased incidence of multiple sclerosis in the Veneto region, Italy. *Mult Scler J*. 2013;19(5):601–604.
- [270] Bellantonio P, Iuliano G, Di Blasio F, Ruggieri S. Prevalence and incidence of Multiple Sclerosis in Campobasso (Molise region chieftown, southern Italy). *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(9):1806–8.
- [271] Iuliano G, Napoletano R. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Salerno (southern Italy) and its province. *Eur J Neurol*. 2008;15(1):73–76.
- [272] Iuliano G, Napoletano R, Cianfrani M. Multiple sclerosis: Updated prevalence and incidence in Salerno (southern Italy) and its province. *J Neurol*. 2014;261:S351.
- [273] Gajofatto A, Stefani A, Turatti M, Bianchi M, Lira M, Moretto G, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Verona, Italy: An epidemiological and genetic study. *Eur J Neurol*. 2013;20(4):697–703.
- [274] Groppo E, Pastore M, Casetta I, Caniatti ML, Baldi E, Cesnik E, et al. The incidence of multiple sclerosis in the province of Ferrara, 2004–2010: The Emilia Romagna multiple sclerosis registry (ERMeS). *Neuroepidemiology*. 2014;43 (3-4):163.
- [275] Bezzini D, Policardo L, Meucci G, Ulivelli M, Bartalini S, Profili F, et al. Prevalence of Multiple Sclerosis in Tuscany (Central Italy): A Study Based on Validated Administrative Data. *Neuroepidemiology*. 2016;46(1):37–42.
- [276] Meucci G, Bianchi F, Rossi G. Indagine sulla prevalenza della sclerosi multipla nella USL n. 17 del Valdarno inferiore. In: 7th Italian Congress of Neuroepidemiology. Abstract Book. Tipografia Umbra Perugia; 1992. p. 35.
- [277] Bargagli A, Colais P, Agabiti N, Mayer F, Buttari F, Centonze D, et al. Prevalence of Multiple Sclerosis in the Lazio region, Italy: use of an algorithm based on Health Information Systems. *J Neurol*. 2016;263:751–59.

- [278] Totaro R, Marini C, Cialfi A, Giunta M, Carolei A. Prevalence of multiple sclerosis in the L'Aquila district, central Italy. *J Neurol, Neurosur Psychiatry*. 2000;68(3):349–352.
- [279] Millefiorini E, Cortese A, Di Rezze S, Barletta G, Bellantonio P, Batocchi A, et al. The prevalence of multiple sclerosis in central Italy. *Mul Scler*. 2010;16:1432–1436.
- [280] Cocco E, Sardu C, Massa R, Mamusa E, Musu L, Ferrigno P, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in south-western Sardinia. *Mult Scler J*. 2011;17(11):1282–1289.
- [281] Granieri E, Casetta I, Govoni V, Tola M, Marchi D, Murgia S, et al. The increasing incidence and prevalence of MS in a Sardinian province. *Neurology*. 2000;55(6):842–848.
- [282] Montomoli C, Allemani C, Solinas G, Motta G, Bernardinelli L, Clemente S, et al. An ecologic study of geographical variation in multiple sclerosis risk in central Sardinia, Italy. *Neuroepidemiology*. 2002;21(4):187–193.
- [283] Nicoletti A, Patti F, Fermo SL, Sorbello V, Reggio E, Maimone D, et al. Possible increasing risk of multiple sclerosis in Catania, Sicily. *Neurology*. 2005;65(8):1259–1263.
- [284] Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S, Messina S, Bruno E, Raciti L, et al. A possible spatial and temporal cluster of multiple sclerosis in the town of Linguaglossa, Sicily: an update. *Mult Scler J*. 2009;15(1):129–30.
- [285] Nicoletti A, Patti F, Fermo SL, Messina S, Bruno E, Quattrocchi G, et al. Increasing frequency of multiple sclerosis in Catania, Sicily: a 30-year survey. *Mult Scler J*. 2011;17(3):273–280.
- [286] Grimaldi LM, Palmeri B, Salemi G, Giglia G, D'Amelio M, Grimaldi R, et al. High prevalence and fast rising incidence of multiple sclerosis in Caltanissetta, Sicily, southern Italy. *Neuroepidemiology*. 2006;28(1):28–32.
- [287] Dean G, Grimaldi G, Kelly R, Karhausen L. Multiple sclerosis in southern Europe. I: Prevalence in Sicily in 1975. *J Epidemiol Community Health*. 1979;33(2):107–110.

- [288] Savettieri G, Daricello B, Giordano D, Karhausen L, Dean G. The prevalence of multiple sclerosis in Sicily. I: Monreale city. *J Epidemiol Community Health.* 1981;35(2):114–117.
- [289] Dean G, Yeo T, Goris A, Taylor C, Goodman R, Elian M, et al. HLA-DRB1 and multiple sclerosis in Malta. *Neurology.* 2008;70(2):101–5.
- [290] Ramagopalan S, Dyment D, Sadovnick A, Ebers G. Re: HLA-DRB1 and multiple sclerosis in Malta. *Neurology.* 2008;71(17):1379.
- [291] Lonergan R, Kinsella K, Fitzpatrick P, Brady J, Murray B, Dunne C, et al. Multiple sclerosis prevalence in Ireland: relationship to vitamin D status and HLA genotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:317–322.
- [292] Alonso A, Hernán M. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis A systematic review. *Neurology.* 2008;71(2):129–135.
- [293] Mackenzie IS, Morant SV, Bloomfield GA, MacDonald TM, O’Riordan J. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the UK 1990-2010: a descriptive study in the General Practice Research Database. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2014;85(1):76–84.
- [294] Thomas S, Williams R, Williams T, Hall A. Estimating the prevalence of multiple sclerosis in the United Kingdom. [Monografía en internet]. London: MS Society. 2009;[accedido may 2016]. Disponible en: https://www.mssociety.org.uk/sites/default/files/MS_prevalence_study_briefing.pdf.
- [295] Alonso A, Jick S, Olek M, Hernán M. Incidence of multiple sclerosis in the United Kingdom: findings from a population-based cohort. *Journal of neurology.* 2007;254(12):1736–1741.
- [296] Boström I, Stawiarz L, Landtblom AM. Sex ratio of multiple sclerosis in the National Swedish MS Register. *Mult Scler J.* 2013;19(1):46–52.

- [297] Simpson Jr S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(10):1132–41.
- [298] Ramagopalan S, Hoang U, Seagroatt V, Handel A, Ebers G, Giovannoni G, et al. Geography of hospital admissions for multiple sclerosis in England and comparison with the geography of hospital admissions for infectious mononucleosis: a descriptive study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(6):682–7.
- [299] Handel AE, Jarvis L, McLaughlin R, Fries A, Ebers GC, Ramagopalan SV. The epidemiology of multiple sclerosis in Scotland: inferences from hospital admissions. *PLoS One*. 2011;6(1):e14606. [accedido may 2016]. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0014606>.
- [300] Simpson Jr S, Mina S, Morris H, Mahendran S, Taylor B, Boggild M. The epidemiology of multiple sclerosis in the Isle of Man: 2006-2011. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(6):381–8.
- [301] Jick S, Li L, Falcone G, Vassilev Z, Wallander M. Epidemiology of multiple sclerosis: results from a large observational study in the UK. *J Neurol*. 2015;262(9):2033–41.
- [302] Albor C, du Sautoy T, Vanan NK, Turner BP, Boomla K, Schmierer K. Ethnicity and prevalence of multiple sclerosis in east London. *Multiple Sclerosis Journal*. 2016 Mar 1-7;p. 1352458516638746. [Epub ahead of print].
- [303] Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, Fujihara K, Kikuchi S, Matsui M, et al. Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. *Multiple Sclerosis*. 2009;15(2):159–173.
- [304] Ebrahimi HA, Sedighi B. Prevalence of multiple sclerosis and environmental factors in Kerman province, Iran. *Neurology Asia*. 2013;18(4):385–9.

- [305] Grytten N, Glad S, Aarseth J, Nyland H, Midgard R, Myhr K. A 50-year follow-up of the incidence of multiple sclerosis in Hordaland County, Norway. *Neurology*. 2006;66(2):182–186.
- [306] Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Zhang JL. Incidence of multiple sclerosis in multiple racial and ethnic groups. *Neurology*. 2013;80(19):1734–1739.
- [307] Wallin MT, Culpepper WJ, Coffman P, Pulaski S, Maloni H, Mahan CM, et al. The Gulf War era multiple sclerosis cohort: age and incidence rates by race, sex and service. *Brain*. 2012;135(6):1778–1785.
- [308] Midgard R. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway. *Acta Neurol Scand*. 2012;126(s195):36–42.
- [309] Berg-Hansen P, Moen S, Harbo H, Celius E. High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway. *Mult Scler*. 2014;20(13):1780–2.
- [310] Ahlgren C, Odén A, Lycke J. High nationwide prevalence of multiple sclerosis in Sweden. *Mult Scler*. 2011;17(8):901–8.
- [311] Berg-Hansen P, Moen SM, Sandvik L, Harbo HF, Bakken IJ, Stoltenberg C, et al. Prevalence of multiple sclerosis among immigrants in Norway. *Mult Scler J*. 2015;21(6):695–702.
- [312] Grytten N, Torkildsen Ø, Myhr KM. Time trends in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(S199):29–36.
- [313] Swank RL, Lerstad O, Strøm A, Backer J. Multiple sclerosis in rural Norway: its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. *N Engl J Med*. 1952;246(19):721–728.
- [314] Vatne A, Mygland Å, Ljøstad U. Multiple sclerosis in Vest-Agder county, Norway. *Acta Neurol Scand*. 2011;123(6):396–399.

- [315] Benjaminsen E, Olavsen J, Karlberg M, Alstadhaug KB. Multiple sclerosis in the far north-incidence and prevalence in Nordland County, Norway, 1970–2010. *BMC neurology*. 2014;14(1):1.
- [316] Grytten N, Aarseth J, Lunde H, Myhr K. A 60-year follow-up of the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Hordaland County, Western Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(1):100–105.
- [317] Ahlgren C, Odén A, Lycke J. High nationwide incidence of multiple sclerosis in Sweden. [Internet]. *PloS one*. 2014;9(9):e108599. [accedido en may 2016]. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0108599>.
- [318] Westerlind H, Boström I, Stawiarz L, Landtblom AM, Almqvist C, Hillert J. New data identify an increasing sex ratio of multiple sclerosis in Sweden. *Mult Scler*. 2014;20(12):1578–83.
- [319] Svenningsson A, Salzer J, Vågberg M, Sundström P. Increasing prevalence of multiple sclerosis in Västerbotten County of Sweden. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(6):389–394.
- [320] Koch-Henriksen N, Magyari M, Laursen B. Registers of multiple sclerosis in Denmark. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2015;132(199):4–10.
- [321] Hyllested K. Disseminated sclerosis in Denmark: prevalence and geographical distribution (Doctoral thesis). Copenhagen: J Jørgensen. 1956;.
- [322] Wallin M, Heltberg A, Kurtzke J. Multiple sclerosis in the Faroe Islands. 8. Notifiable diseases. *Acta Neurol Scand*. 2010;122(2):102–109.
- [323] Binzer S, Imrell K, Binzer M, Kyvik KO, Hillert J, Stenager E. High inbreeding in the Faroe Islands does not appear to constitute a risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2015;21(8):996–1002.
- [324] Gudmundsson KR, Bergmann S, Björnsson O, Ellertsson ÁB. Further studies on multiple sclerosis in Iceland. *J Neurol Sci*. 1974;21(1):47–58.

- [325] Benedikz J, Stefánsson M, Guðmundsson J, Jónasdóttir A, Fossdal R, Gulcher J, et al. The natural history of untreated multiple sclerosis in Iceland. A total population-based 50 year prospective study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2002;104(3):208–210.
- [326] Eliasdóttir OJ, Olafsson E, Kjartansson O. Incidence of multiple sclerosis in Iceland, 2002–2007: a population-based study. *Mult Scler J.* 2011;17(8):909–913.
- [327] Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain.* 1997;120(pt 11):2059–2069.
- [328] Krökki O, Bloigu R, Reunanen M, Remes A. Increasing incidence of multiple sclerosis in women in Northern Finland. *Mult Scler J.* 2012;17(2):133–138.
- [329] Saastamoinen KP, Auvinen MK, Tienari PJ. Month of birth is associated with multiple sclerosis but not with HLA-DR15 in Finland. *Mult Scler J.* 2012;18(5):563–8.
- [330] Ramagopalan S, Link J, Byrnes J, Dymont D, Giovannoni G, Hintzen R, et al. HLA-DRB1 and month of birth in multiple sclerosis. *Neurology.* 2009;73(24):2107–2111.
- [331] Fromont A, Binquet C, Sauleau E, Fournel I, Despalins R, Rollot F, et al. National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001–2007). *Mult Scler J.* 2012;18(8):1108–1115.
- [332] El Adssi H, Debouverie M, Guillemin F, Group L, et al. Estimating the prevalence and incidence of multiple sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture–recapture method. *Mult Scler J.* 2012;18(9):1244–1250.
- [333] Yaouanq J, Tron I, Kerbrat A, Leray E, Hamonic S, Merienne M, et al. Register-based incidence of multiple sclerosis in Brittany (north-western France), 2000–2001. *Acta Neurol Scand.* 2015;131(5):321–328.
- [334] Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue neurologique (Paris).* 2015;172(1):3–13.

- [335] Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 2010;133(7):1900–1913.
- [336] Barros P, De Sá JM, Sá MJ. Month of birth and risk of multiple sclerosis in a Portuguese population. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(9):1762–1765.
- [337] De Sá J, Alcalde-Cabero E, Almazán-Isla J, García-López F, de Pedro-Cuesta J. Incidence of multiple sclerosis in Northern Lisbon, Portugal: 1998–2007. *BMC neurology*. 2014;14:249.
- [338] Figueiredo J, Silva Â, Cerqueira JJ, Fonseca J, Pereira PA. MS Prevalence and Patients' Characteristics in the District of Braga, Portugal. *Neurol Res Int*. 2015;2015(895163).
- [339] Höer A, Schiffhorst G, Zimmermann A, Fischaleck J, Gehrman L, Ahrens H, et al. Multiple sclerosis in Germany: data analysis of administrative prevalence and healthcare delivery in the statutory health system. *BMC health services research*. 2014;14(1):381.
- [340] Poser S, Stickel B, Krtisch U, Burckhardt D, Nordman B. Increasing incidence of multiple sclerosis in South Lower Saxony, Germany. *Neuroepidemiology*. 1989;8(4):207–213.
- [341] Dankowski T, Buck D, Andlauer TF, Antony G, Bayas A, Bechmann L, et al. Successful Replication of GWAS Hits for Multiple Sclerosis in 10,000 Germans Using the Exome Array. *Genet Epidemiol*. 2015;39(8):601–608.
- [342] Reinhardt K, Weiss S, Rosenbauer J, Gärtner J, Kries R. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture—new insights from the nationwide German surveillance (2009–2011). *Eur J Neurol*. 2014;21(4):654–659.
- [343] Kramer MA, Van Der Maas NAT, Van Soest EM, Kemmeren JM, De Melker HE, Sturkenboom MCJM. Incidence of multiple sclerosis in the general population in the Netherlands, 1996–2008. *Neuroepidemiology*. 2012;39(2):96–102.

- [344] Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13(7):700–722.
- [345] Zsiros V, Friczka-Nagy Z, Füvesi J, Kincses Z, Langane E, Paulik E, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Csongrad County, Hungary. *Acta Neurol Scand*. 2014;130(5):277–282.
- [346] Pierzchala K, Adamczyk-Sowa M, Dobrakowski P, Kubicka-Baczyk K, Niedziela N, Sowa P. Demographic characteristics of MS patients in Poland's upper Silesia region. *Inter J Neurosci*. 2015;125(5):344–351.
- [347] Peterlin B, Ristić S, Sepèić J, Vračko BK, Rako A, Lovrečić L, et al. Region with persistent high frequency of multiple sclerosis in Croatia and Slovenia. *J Neurol Sci*. 2006;247(2):169–172.
- [348] Perković O, Jurjević A, Antončić I, Dunatov S, Bralić M, Ristić S. The Town of Čabar, Croatia, Familiar Pseudocluster for Multiple Sclerosis–Descriptive Epidemiological Study. *Collegium antropologicum*. 2010;34(2):141–144.
- [349] Perković O, Jurjević A, Rudež J, Antončić I, Bralić M, Kapović M. The Town of Čabar, Croatia, a High Risk Area for Multiple Sclerosis–Analytic Epidemiology of Dietary Factors. *Collegium antropologicum*. 2010;34(2):135–140.
- [350] Klupka-Sarić I, Galić M. Epidemiology of multiple sclerosis in western Herzegovina and Herzegovina–Neretva Canton, Bosnia and Herzegovina. *Collegium antropologicum*. 2010;34(1):189–193.
- [351] Zeqiraj K, Kruja J, Kabashi S, Muçaj S. Epidemiological characteristics and functional disability of multiple sclerosis patients in Kosovo. *Medical Archives*. 2014;68(3):178–181.
- [352] Toncev G, Miletić Drakulić S, Knezević Z, Bosković Matic T, Gavrilović A, Toncev S, et al. Prevalence of multiple sclerosis in the Serbian district Sumadija. *Neuroepidemiology*. 2011;37(2):102–106.

- [353] Marcoci C, Lisnic V, Gavriiliuc M, Odainic O, Sangheli M, Belenciuc A, et al. Prevalence of Multiple Sclerosis in the Republic of Moldova. *Neuroepidemiology*. 2016;46(3):166–172.
- [354] Papathanasopoulos P, Gourzoulidou E, Messinis L, Georgiou V, Leotsinidis M. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in western Greece: a 23-year survey. *Neuroepidemiology*. 2008;30(3):167–173.
- [355] Kouri I, Papakonstantinou S, Bempes V, Vasiliadis HS, Kyritsis AP, Pelidou SH. HLA associations with multiple sclerosis in Greece. *J Neurol Sci*. 2011;308(1):28–31.
- [356] Boiko A, Kukel T, Lysenko M, Vdovichenko T, Gusev E. Clinical epidemiology of multiple sclerosis in Moscow. Descriptive epidemiology in population of one region of Moscow. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2013;113(10 Pt 2):8–14.
- [357] Boiko A, Kukel T, Lysenko M, Vdovichenko T, Gusev E. Clinical epidemiology of multiple sclerosis in Moscow. Clinical demographic characteristics in population of one region of Moscow. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2014;114(2 Vypusk 2 Rasseiannyi skleroz):10–15.
- [358] Strel'nikova O, Barabanova M, Muzlaev G. [An analysis of the epidemiological situation on multiple sclerosis in the Krasnodar region.]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2014;114(2 pt 2):20–24.
- [359] Bakhtiarova K, Goncharova Z. [Multiple sclerosis in the Bashkortostan Republic and the Rostov region: a comparative epidemiologic study.]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2014;114(2 pt 2):5–9.
- [360] Gavrilenko A, Evdokimova Z, Vasikovskaia G, Boiko A. Epidemiology of multiple sclerosis in the Primorsky Krai and Far East regions. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2012;112(2 Pt 2):5–8.

- [361] Türk Börü Ü, Taşdemir M, Güler N, Dilaver Ayık E, Kumaş A, Yıldırım S, et al. Prevalence of multiple sclerosis: door-to-door survey in three rural areas of coastal Black Sea regions of Turkey. *Neuroepidemiology*. 2011;37(3-4):231–235.