

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ DE ELCHE

Programa de Doctorado en Bioingeniería

Instituto de Bioingeniería



TÍTULO TESIS

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE
EN SAN VICENTE DEL RASPEIG**

TESIS DOCTORAL

Natalia Pérez Carmona

DIRECTOR:

Eduardo Fernández Jover

Alicante, enero 2022

Indicios de Calidad

La presente tesis doctoral titulada “Epidemiología de la Esclerosis Múltiple en San Vicente del Raspeig”, bajo la dirección del profesor Eduardo Fernández Jover, se presenta en formato convencional y como indicios de calidad (Campo de la ANEP de Biomedicina) se aportan los siguientes trabajos publicados, cuyo texto completo aparece en el anexo:

Pérez-Carmona N, Gimenez-Martinez J,

Borrego-Honrubia C, Sempere AP

Multiple sclerosis prevalence and incidence in

San Vicente del Raspeig, Spain.

Multiple sclerosis and related disorders 2019, 33:78-81.

Pérez-Carmona N, Fernández-Jover E, Sempere AP

Epidemiología de la Esclerosis Múltiple en España

Revista de neurologia 2019, 69(1), 32-38

PIEDAD N. DE AZA MOYA, Coordinadora del Programa de Doctorado en Bioingeniería de la Universidad Miguel Hernández de Elche por Resolución Rectoral 3120/19, de 09 de diciembre de 2019

INFORMA

Que la tesis doctoral titulada “Epidemiología de la Esclerosis Múltiple en San Vicente del Raspeig”, ha sido realizada por Dña. Natalia Pérez Carmona, con DNI: 03849476-N, bajo la dirección del profesor Eduardo Fernandez Jover y da su conformidad para que sea presentada a la Comisión de Doctorado de la Universidad Miguel Hernandez.

Y para que así conste, y a los efectos oportunos, firma el presente documento en Elche a 10 de enero de 2022

Profesora Piedad N De Aza Moya.

Coordinadora del Programa de Doctorado en Bioingeniería

El abajo firmante, Eduardo Fernández Jover, Catedrático de Biología Celular y Director del Grupo de Neuroingeniería Biomédica de la Universidad Miguel Hernández de Elche

INFORMA:

Que la memoria presentada para optar al grado de Doctor por la Universidad Miguel Hernández de Elche por Dña. NATALIA PÉREZ CARMONA, con DNI: 03849476-N, titulada “Epidemiología de la Esclerosis Múltiple en San Vicente del Raspeig” ha sido realizada bajo su dirección. Que ha revisado los contenidos científicos y los aspectos formales del trabajo y da su conformidad para su presentación a la Comisión de Doctorado de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Y para que así conste, y a los efectos oportunos, firma el presente documento en Elche a 10 de enero de 2022

Fdo. Eduardo Fernández Jover

ÍNDICE

Abreviaturas.....	1
Listado de Tablas.....	2
Listado de figuras.....	3
Listado de gráficos.....	4
Resumen en español e inglés.....	5
1. INTRODUCCIÓN	7
1 ESCLEROSIS MÚLTIPLE	8
1.2 ANATOMÍA PATOLÓGICA	11
1.3 FORMAS CLÍNICAS.....	12
1.4 DIAGNÓSTICO	16
1.5 TRATAMIENTO.....	18
1.6 PRONÓSTICO	22
2 EPIDEMIOLOGÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD	25
2.1 CONCEPTO Y USOS DE LA EPIDEMIOLOGÍA	26
2.2 EPIDEMIOLOGÍA ANALÍTICA Y DESCRIPTIVA	26
2.3 TIPOS DE ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS	27
2.4 MEDIDAS DE FRECUENCIA	27
2.5 EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	29
2.5.1 PECULIARIDADES DEL ESTUDIO DE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA EM.....	29
2.5.2 EPIDEMIOLOGIA ANALITICA DE LA EM.....	33
3 EPIDEMIOLOGIA DESCRIPTIVA DE LA EM	36
4 GEOEPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL DE EM	41
5 EPIDEMIOLOGIA DE LA EM EN ASIA.....	49
6. EPIDEMIOLOGIA DE LA EM EN AFRICA.....	51
7. EPIDEMIOLOGIA DE LA EM EN AMERICA	52
8 EPIDEMIOLOGIA DE LA EM EN OCEANIA.....	57
9. EPIDEMIOLOGIA DE EM EN EUROPA.....	59
10 EPIDEMIOLOGIA DE LA EM EN ESPAÑA.....	63
2. JUSTIFICACION, HIPÓTESIS y OBJETIVOS	71
2.1 JUSTIFICACION.....	72
2.2 HIPÓTESIS	73
2.4 OBJETIVOS SECUNDARIOS	74

3. PACIENTES Y MÉTODOS	75
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:	76
3.2 PERIDO TEMPORAL DEL ESTUDIO:.....	76
3.3 AMBITO DEL ESTUDIO:.....	76
3.4 PARTICIPANTES	80
3.5 FUENTES DE INFORMACIÓN:	80
3.6. VARIABLES:	83
3.5 FUENTES DE DATOS/MEDIDAS.....	84
3.6 SEGOS	85
3.7 TAMAÑO MUESTRAL	85
3.8 VARIABLES CUANTITATIVAS Y CATEGÓRICAS.....	86
3.9 METODOS ESTADISTICOS.....	86
3.10 DATOS PERDIDOS.....	88
3.11 SEGURIDAD Y CONFIDENCIALIDAD.....	88
4. RESULTADOS	89
5. DISCUSIÓN	100
5.1 PREVALENCIAS CRUDA Y ESTANDARIZADA A POBLACION EUROPEA..	101
5.2 TENDENCIAS EN EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL DE EM	101
5.3 TRATAMIENTO	106
5.4 CLASIFICACION FENOTIPICA DE LUBLIN.....	107
5.5 TRATAMIENTO TEMPRANO	109
5.6 ESTUDIO DE INCIDENCIA	110
5.7 RATIO DE GENERO.....	111
5.8 FUENTES DE INFORMACION	112
5.9 GRADIENTE LATITUDINAL	114
5.10 ESTRUCTURA GENÉTICA DE LA POBLACIÓN	114
5.11 FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	115
6. CONCLUSIONES	118
7. BIBLIOGRAFIA	122
8. ANEXO: PUBLICACIONES	140
9. AGRADECIMIENTOS.....	170

ABREVIATURAS

Bandas oligoclonales (BOC)

Barrera hematoencefálica (BHE)

Citomegalovirus (CMV)

Clinical Isolated Syndrome, síndrome clínico desmielinizante aislado (CIS)

Complejo mayor de histocompatibilidad (HLA)

Diseminación en el espacio (DIS)

Diseminación en el tiempo (DIT)

Escala de discapacidad, *Expanded disability scale* (EDSS)

Esclerosis múltiple (EM)

Esclerosis múltiple Remitente- recurrente (EMRR)

Esclerosis múltiple Secundaria-progresiva (EMSP)

Esclerosis múltiple Primaria-progresiva (EMPP)

Esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD)

Factor de necrosis tumoral (TNF)

Global Burden Disease project (GBD)

Interferón

Interleukinas 1 y 2 (IL-1, IL-2)

Neurofilamentos ligeros (NFL)

Parathormona (PTH)

Personas con EM (pEM)

Radiación ultravioleta B (UV-B)

Radiological Isolated Syndrome, síndrome radiológico aislado (RIS)

Resonancia magnética (RM)

Sistema nervioso central (SNC)

Tratamiento modificador de la enfermedad (TME)

Virus de Epstein-Barr (VEB)

Virus herpes simple-6 (HSV-6)

Nota: en algunas abreviaturas se ha mantenido la nomenclatura en el idioma original por ser la de uso habitual y se presentan en cursiva a lo largo del documento

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1: Factores pronósticos en EM

Tabla 2: Criterios diagnósticos de EM McDonald 2017

Tabla 3. Retraso medio (DS) en años desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico

Tabla 4: TMEs según vía de administración.

Tabla 5: Clasificación en TME de Alta Eficacia /Moderada Eficacia

Tabla 6. Diferencias entre epidemiología descriptiva y analítica

Tabla 7: Areas de riesgo de EM propuestas por Kurtzke en 1977

Tabla 8: Areas de riesgo de EM propuestas por Kurtzke en 1980

Tabla 9: Areas de riesgo de EM propuestas por Wade en 2014

Tabla 10: Estudios de prevalencia y de incidencia en España publicados en la década de los 80 y 90

Tabla 11: Estudios de incidencia y de prevalencia en España desde 2002 hasta la actualidad

Tabla 12: Estudios prospectivos de incidencia en España

Tabla 13: Metodología de búsqueda de casos

Tabla 14: Formas clínicas Lublin 2013

Tabla 15: Prevalencia según sexos

Tabla 16: Prevalencias global y específicas por edad y sexo, San Vicente del Raspeig (31 dic. 2018)

Tabla 17: Ratio de género por grupos de edad.

Tabla 18: Incidencia anualizada

Tabla 19: Número y porcentaje de pEM con discapacidad leve, moderada y grave

Tabla 20: Fenotipos clínicos de Lublin con frecuencia y porcentaje de casos

Tabla 21: Tratamiento actual de los caso prevalentes

Tabla 22: Tratamiento según vía de administración

Tabla 23: Tratamientos de primera y segunda línea atendiendo a los criterios de Comité de la Conselleria de Sanidad de la CCVV

Tabla 24: Proporción y porcentaje de pacientes tratados con TME de moderada y alta eficacia

Tabla 25: Características demográficas y EDSS de las series de Alcoy 1998 y San Vicente 2018

Tabla 26: Tendencias epidemiológicas en EM.

Tabla 27: Tratamiento de las series de Ourense 2016 y San Vicente 2018

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismo lesional mediado por la inmunidad adaptativa. Activación primaria por antígenos extrínsecos.

Figura 2. Mecanismo lesional mediado por la inmunidad adaptativa. Activación primaria por antígenos intrínsecos.

Figura 3. Formas Clínicas de EM 1996.

Figura 4. Formas clínicas EM 2014.

Figura 5. Calendario de desarrollo de los TME aprobados en EM.

Figura 6. Relación entre incidencia, supervivencia y prevalencia.

Figura 7. Historia natural de la EM.

Figura 8. Distribución mundial de la EM en 1987

Figura 9. Migraciones y EM.

Figura 10. Atlas of Multiple Sclerosis 2013

Figura 11. Mapa de prevalencias de EM del Global Burden Disease project 2016

Figura 12. Prevalencia de EM en Australia: Hobart, Perth y Newcastle, 1961 y 1981

Figura 14. Estudios de prevalencia en España en la década de los 80 y los 90 .

Figura 15. Estudios de prevalencia en España en la década de los 80, 90 y a partir de 2002 .

Figura 16. Ubicación geográfica de la Provincia de Alicante y del municipio de San Vicente.

Figura 17. Comarca Campo de Alicante.

LISTADO DE GRÁFICOS

Gráfica 1: Danish MS Registry, número de pEM entre enero de 1970 y enero de 2019 por sexo.

Gráfica 2: Prevalencia estandarizada de EM por edad y se en Ontario 2016.

Gráfica 3: Danish MS Registry, distribución por edad de la población de pEM en 2019.

Gráfica 4: Tasa de brotes en relación con el embarazo

Gráfica 5: Prevalencia acumulada en las bases de datos de EEUU públicas y privadas.

Gráfico 6: Tasas de actividad. Informe Indicadores urbanos 2017.

Gráfico 7: Pirámide poblacional San Vicente 1 enero 2016.

Gráfica 8: Prevalencia por grupos de edad

Gráfica 9: Relación entre latitud y prevalencia en los estudios españoles

Gráfico 10: Pirámide poblacional Eurostat 2013.

RESUMEN:

Antecedentes y objetivos: En la actualidad vivimos un panorama diagnóstico y terapéutico rápidamente cambiante en esclerosis múltiple, enfermedad crónica discapacitante que incide preferentemente en adultos jóvenes y de mediana edad. El objetivo principal de este estudio es proporcionar cifras actualizadas de frecuencia de la enfermedad en nuestro entorno y comprobar si se cumplen las tendencias observadas en la epidemiología mundial, que podemos resumir en: 1. Aumento de la prevalencia de EM. 2. Incremento de la incidencia de EM. 3. Crecimiento de las ratios de prevalencia e incidencia a favor de las mujeres. 4. Mayor proporción de formas remitentes-recurrentes. 5. Mayor edad de debut. 6. Retraso en la edad pico de los casos prevalentes. 7. Menor acumulación de discapacidad. 8. Mejora de la supervivencia y envejecimiento de la población de pacientes con esclerosis múltiple, más sujeta a comorbilidades.

Pacientes y métodos: Estudio de prevalencia en San Vicente del Raspeig, Alicante (57.175 habitantes) con fecha de prevalencia el 31 de enero de 2018. Estudio de incidencia en entre 31 de diciembre de 2005 y 31 de diciembre de 2017 en dicha localidad.

Resultados: En el día de prevalencia se identificaron 64 pacientes. La prevalencia cruda fue de 112 casos por 100.000 habitantes (IC 95% 87,7-142,9) y la prevalencia ajustada a población europea de 100 casos por 100.000 habitantes. La ratio de género mujer: varón fue de 2,5:1. Durante el periodo de estudio la incidencia fue de 5 nuevos casos por 100.000 habitantes y año (IC 95% 3,6-7,1). Para ambos sexos las cifras pico de prevalencia se encuentran por encima de los 45 años de edad. El 81% de los pacientes recibían tratamiento modificador de la enfermedad, el 52% de ellos de alta eficacia. El 12,5 % de los pacientes presentaban actividad clínico-radiológica.

Conclusiones: Estos resultados son consistentes con el aumento del riesgo de esclerosis múltiple observado en España en las últimas décadas y arrojan cifras que colocan a España en el área de alta prevalencia o alto riesgo. Las tendencias mundiales en países desarrollados se cumplen en el estudio de San Vicente del Raspeig: aumento de prevalencia e incidencia, ratio de género con predominio femenino, aumento de formas remitentes y aumento del pico de edad de los casos prevalentes.

SUMMARY:

Background and objectives: We are currently living a rapidly evolving diagnostic and therapeutic landscape in multiple sclerosis. Multiple sclerosis is a disabling chronic disease that preferentially affects young and middle-age adults. The main objective of this study is to provide updated figures on the frequency of the disease and check the trends observed in world epidemiology in our area. They can be summarized as follows: 1. Increase in prevalence. 2. Increase in incidence. 3. Growth in prevalence and incidence ratios for women. 4. Increase in the proportion of relapsing forms. 5. Older age at diagnosis. 6. Delay in the peak age of prevalent cases. 7. Less disability accumulation. 8. Improved survival.

Patients and methods: This is a prospective prevalence study in San Vicente del Raspeig, Alicante (57,175 inhabitants) with prevalence date on January 31, 2018, and an incidence study between December 31, 2005 and December 31, 2017.

Results: On the prevalence day, 64 patients were identified. The crude prevalence was 112 cases per 100,000 inhabitants (95% CI 87.7-142.9) and the prevalence adjusted to the European population of 100 cases per 100,000 inhabitants. The female: male gender ratio was 2.5: 1. During the study period the incidence was 5 new cases per 100,000 inhabitants and year (95% CI 3.6-7.1). For both sexes the peak prevalence figures are above 45 years of age. 81% of patients received disease modifying treatment, and of them 52% was a high-efficacy one. 12.5% of the patients had clinical-radiological activity.

Conclusions: These results are consistent with the increased risk of multiple sclerosis observed in Spain in recent decades, with figures that place Spain in the area of high prevalence or high risk of multiple sclerosis. Global trends in developed countries are met in the study of San Vicente del Raspeig: increase in prevalence and incidence, gender ratio with female predominance, increase in remitting forms and increase in the age peak of prevalent cases.

1. INTRODUCCIÓN



"It will certainly have been observed that at the beginning of each lecture devoted to the study of a disease, I am careful to mention the names of those to whom we should be grateful for having discovered, or described, or simply studied it better than their predecessors, for having, in fact in some way increased our knowledge"

Pierre Marie Introduction to his lecture on multiple sclerosis, 1891

"It may seem unlikely to many that one could even hope to learn the causes of things such as diseases by means of that discipline labelled epidemiology"

John Kurtzke in Multiple Sclerosis: A Critical Conspectus, 1977

"Es curioso notar como el vulgo, que alimenta sus fantasías de brujas o de santos, sucesos misteriosos y lances extraordinarios, desdeña, por vulgar, monótono y prosaico, el mundo que le rodea, sin sospechar que en el fondo de él todo es arcano, misterio y maravilla"

Santiago Ramón y Cajal "Recuerdos de mi vida"

1 ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune crónica, desmielinizante y neurodegenerativa del sistema nervioso central (SNC), cuyo curso clínico puede ser extremadamente variable entre sujetos(1). Se estima que en el mundo la padecen más de 2,8 millones de personas (55.000 en España) (2) y es más prevalente en mujeres (3). Suele debutar entre los 20 y los 40 años. Pese a los grandes avances diagnósticos y terapéuticos recientes, la EM continúa siendo el trastorno inflamatorio más común del SNC y la primera causa de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes (4). Las observaciones procedentes de la epidemiología analítica en los últimos 70 años han contribuido enormemente a nuestro conocimiento actual de la EM, al tiempo que la epidemiología descriptiva nos viene proporcionando información fiable de la carga de enfermedad, necesaria para la planificación y manejo eficiente de los recursos sanitarios. En los últimos 25 años se han desarrollado fármacos capaces de cambiar el curso de la enfermedad y su uso temprano ha contribuido a mejorar el pronóstico y aumentar la supervivencia de los pacientes con esclerosis múltiple (pEM) (5) (6).

1.1 PATOGENIA

La patogenia de la EM no está completamente aclarada, pero según la hipótesis más aceptada la enfermedad es un proceso patológico del SNC de mecanismo autoinmune y neurodegenerativo que ocurre a sujetos genéticamente predispuestos sobre quienes actúan diversos factores ambientales y de estilo de vida (7). Clásicamente se ha considerado que la inmunidad adaptativa (protagonizada por las células B y T y que ejerce su labor defensiva de forma antígeno-específica), tiene un papel preeminente en la patogenia de la EM y más recientemente también se sabe que la inmunidad innata, primera

línea de defensa del organismo y del SNC, constituida por la barrera hematoencefálica (BHE), macrófagos, células dendríticas, células cebadas y fagocitos, juega también un papel relevante (8), sobre todo en las fases progresivas (9).

En fases iniciales de la enfermedad un estímulo aun no bien definido induciría en sujetos susceptibles la activación en la periferia de células-T autorreactivas que podrían permanecer durante años sin expresarse, hasta que un segundo estímulo provocara su expansión clonal. La activación linfocitaria ocurriría gracias a la presentación de antígenos mediante el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MHC II), puesta en marcha bien por un fenómeno de mimetismo molecular (epitopo común entre el patógeno y un antígeno propio), bien por el de activación secundaria (persistencia de un ambiente proinflamatorio tras sufrir la infección por un patógeno común).

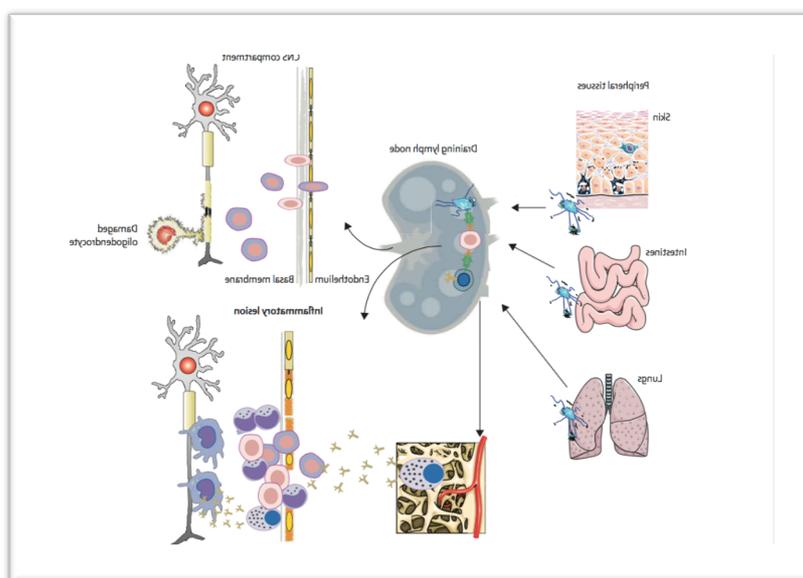


Figura 1. Mecanismo lesional mediado por la inmunidad adaptativa. Activación primaria por antígenos extrínsecos.

Tomado de Hemmer, 2015 (8)

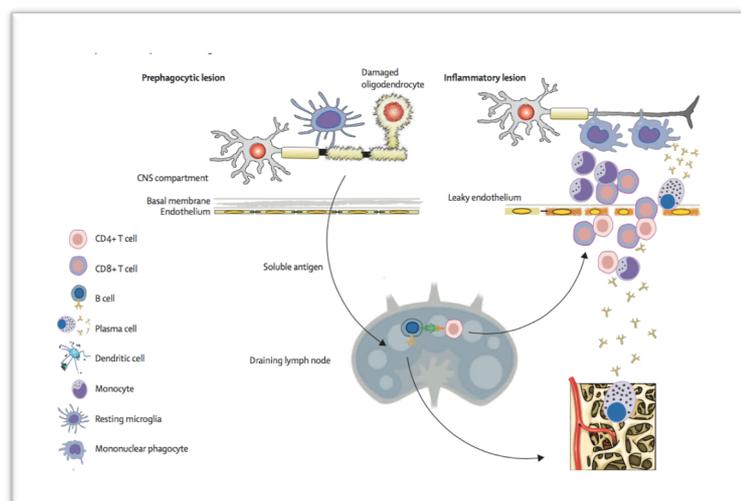


Figura 2. Mecanismo lesional mediado por la inmunidad adaptativa. Activación primaria por antígenos intrínsecos.

Tomado de Hemmer, 2015 (8)

Se cree que los brotes de actividad inflamatoria pueden estar mediados por interacciones a tres bandas entre células B, T y mieloides (10). La expresión de moléculas de adhesión en las células T CD4+ permitiría, con la ayuda de selectinas e integrinas, su llegada al SNC atravesando la BHE. Una vez allí y tras reconocer el antígeno que las activó inicialmente, presentado por las células presentadoras de antígenos (microglía, monocitos, macrófagos y astrocitos de la inmunidad innata), se desencadenaría una respuesta inflamatoria tipo Th1 (INF gamma, TNF- α , IL-1, IL-2...) que pondría en marcha una cascada inmunológica con reclutamiento de células locales (microglía y astrocitos), células T CD8+citotóxicas, células B y macrófagos, que culminaría con la destrucción de la mielina y el oligodendrocito (mediadas por liberación de radicales de oxígeno, óxido nítrico y glutamato) (8). La desmielinización del axón provoca como consecuencia directa el enlentecimiento del potencial de acción y de la conducción del estímulo, al tiempo que queda expuesto al daño de otros mediadores solubles como citocinas, anticuerpos y radicales libres (11).

La neurodegeneración es el fenómeno patológico que subyace a la progresión de la discapacidad y se estima secundaria a la toxicidad oxidativa, excitotoxicidad mediada por glutamato, acúmulo de hierro y acúmulo de sodio (12). Por otro lado, se piensa que la propia neurodegeneración crea un ambiente propicio para existencia de una inflamación de bajo grado sostenida, tal como ocurre en otras enfermedades degenerativas del SNC (8).

1.2 ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los sustratos patológicos de la EM son la inflamación, la desmielinización, el daño axonal y la remielinización (13); la variabilidad clínica que caracteriza la enfermedad tiene su origen en la extrema heterogeneidad en cuanto a localización, naturaleza y extensión lesional a lo largo de cerebro, nervio óptico y médula espinal.

Macroscópicamente destaca la atrofia, que es más evidente en fases avanzadas. Si bien existen mecanismos de reparación neuronal en el SNC capaces de actuar en las fases iniciales de la enfermedad, gran parte del tejido nervioso que se daña lo hace de forma irreversible. Como consecuencia hay una pérdida de tejido neuronal lentamente progresiva que existe desde el momento del diagnóstico en incluso varios años antes de éste (14). El correlato clínico más estrecho de la pérdida axonal y la atrofia son la pérdida lentamente progresiva de la deambulación y el deterioro cognitivo.

El hallazgo microscópico más típico es la presencia a lo largo del sistema nervioso central de infiltrados inflamatorios bien demarcados, perivenulares, con presencia de linfocitos, microglía, macrófagos, proliferación astrocitaria, gliosis, rotura de las vainas de mielina y grados

variables de degeneración axonal (15). Estas lesiones desmielinizantes o placas están diseminadas por el SNC, son la causa de los brotes clínicos, y afectan tanto sustancia blanca como gris cortical y subcortical (incluidos ganglios de la base y cerebelo). La pérdida axonal ocurre tanto en el interior como alrededor de las placas, incluso de forma difusa en la sustancia blanca de apariencia normal y en la corteza (15, 16). El daño axonal es el principal sustrato patológico de la discapacidad.

Junto a la inflamación que ocurre en las placas desmielinizantes existe una inflamación de bajo grado, persistente y compartimentalizada, característica de las formas progresivas de la enfermedad y evidenciada por la presencia de folículos de células B en las leptomeninges. La presencia de dichos folículos se correlaciona con el grado de activación microglial y de desmielinización cortical (17).

1.3 FORMAS CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la EM atienden a dos perfiles temporales: los brotes y la progresión de la discapacidad.

Los brotes se definen como la aparición de signos y síntomas neurológicos característicos de la enfermedad con una duración superior a 24 horas, excluidas la presencia de fiebre o infección intercurrente (18). Su sintomatología tiende a mejorar espontáneamente con el paso de los días, pudiendo llegar a remitir por completo o no. Los brotes predominan al inicio de la enfermedad y caracterizan las formas remitentes-recurrentes de la enfermedad.

La progresión de la discapacidad caracteriza las formas progresivas de la enfermedad en las que se produce una acumulación lenta de sintomatología deficitaria, con presencia o no de brotes intercalados.

Las escalas de discapacidad sirven para cuantificar el impacto de la enfermedad y documentar la evolución clínica. La más utilizada en EM es la escala EDSS (Extended Disability Status Scale) desarrollada por Kutzke en 1955 (19). Se basa en los hallazgos de la exploración neurológica y consta de 20 grados, a intervalos de 0,5 puntos, en una escala que va del 0 (exploración normal) al 10 (muerte debida a EM). La capacidad deambulatoria tiene un gran peso relativo en la puntuación final, especialmente para las puntuaciones medias y altas, mientras aspectos como el cognitivo o la afectación de extremidades superiores están poco representados en la escala. Otra debilidad de la escala es su alta variabilidad interobservador (20); con todo, 65 años después sigue siendo la escala de discapacidad más difundida y empleada en el campo de la EM tanto en la práctica clínica como en ensayos clínicos.

Hasta un 90 % de las lesiones desmielinizantes agudas pueden cursar sin síntomas detectables y esto es así cuando la inflamación asienta sobre regiones cerebrales clínicamente silentes (21). Si en ese momento se realizase una resonancia magnética cerebral (RMN) por cualquier motivo (cefalea, por ejemplo) podríamos encontrar lesiones desmielinizantes en ausencia de brotes, situación que se denomina síndrome radiológico aislado (RIS en sus siglas inglesas). Actualmente el RIS no se incluye en el espectro de las formas clínicas de la enfermedad precisamente por cursar sin clínica (22) pero tiene el mismo sustrato patológico y forma parte de la base del iceberg de la enfermedad.

En la mayoría de enfermos, los síntomas de debut y que motivarán el diagnóstico aparecen en forma de brotes, que ocurren cuando la inflamación interesa un área cerebral elocuente, siendo los síntomas de inicio más comunes déficits sensitivos o dolor (40%), seguidos por síntomas motores (39%), visuales (30%) y fatiga (30%). Los síndromes de inicio más comunes son la neuritis óptica (20%), mielitis (40%) o síndrome de tronco (10-20%) (23).

La reserva cerebral es la capacidad del SNC de mantener o restablecer funciones dañadas acudiendo a circuitos neuronales alternativos o reclutando zonas indemnes (24, 25) y logra en fases iniciales mantener al enfermo libre de síntomas. Cuando estos mecanismos se muestran ineficaces para mantener un nivel crítico de función neurológica aparecen los síntomas. El agotamiento de la reserva cerebral marca el inicio de la clínica progresiva de la enfermedad.

Desde 1996 y en función del predominio de los brotes, la progresión de la discapacidad o una combinación de ambos, se vienen clasificando las formas de la enfermedad en recurrente-remitente (RR), secundariamente progresiva (SP), progresiva recurrente (PR) y primaria progresiva (PP) (26). El 90% de los enfermos presenta al inicio de la enfermedad una forma RR caracterizada por la presencia de brotes, con o sin secuelas y sin progresión de la discapacidad entre brotes. El 50% de ellos convierten a una forma SP tras 15-20 años de evolución (definida por la progresión sostenida de la discapacidad que evoluciona de forma independiente a los brotes). Un 10% de los pacientes presenta desde el inicio progresión de la discapacidad, pudiendo intercalar brotes (PR) o no (PP) (26). La edad a la que formas RR se tornan en SP es equiparable a la edad de inicio de las formas PP

(23, 27).

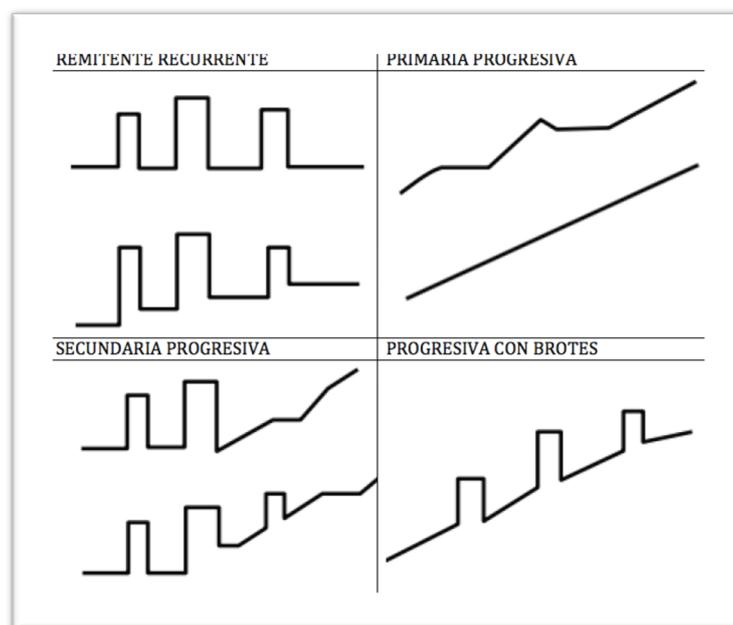


Figura 3. Formas Clínicas de EM 1996 (26).

Desde 2014 contamos con una nueva clasificación fenotípica de la enfermedad propuesta por un panel de expertos liderados por Lublin (28) para actualizar la clasificación vigente desde 1996 (26), cuyas aportaciones se pueden resumir así:

- 1.- Se incluye el CIS (Clinical Isolated Syndrome o síndrome clínico desmielinizante aislado) como forma clínica. El CIS se define como un evento clínico agudo o subagudo, de más de 24 horas de duración, sugestivo de enfermedad inflamatorio-desmielinizante del SNC, confirmado mediante exploración neurológica u oftalmológica (18).
- 2.- Se recomienda clasificar la enfermedad en formas recurrentes-remitentes o progresivas (sin mención a la forma de debut) y se subclasifican en activas/no activas y con/sin progresión.
- 3.- Se recomienda asimismo diferenciar entre empeoramiento (debido a brotes con recuperación incompleta) y progresión (sin brotes).

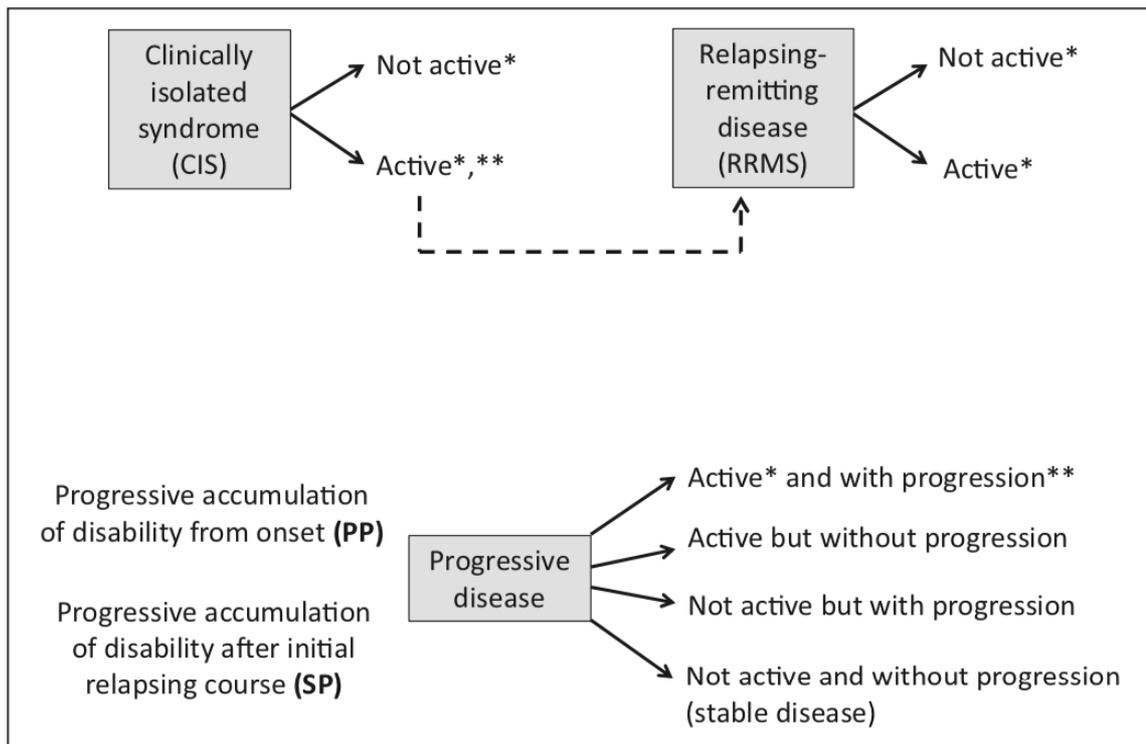


Figura 4. Formas clínicas EM 2014. Tomado de (22). Actividad: brotes clínicos y/o lesiones que captan gadolinio en RMN o nuevas lesiones en T2. Progresión: medida mediante exploración clínica con frecuencia al menos anual.

Esta nueva clasificación va más allá de una mera descripción estática del curso inicial de la enfermedad, añadiendo datos de actividad clínica, radiológica y progresión adicionales para cada forma (RR, SP y PP), lo que aporta información clínicamente relevante y contribuye a dibujar mejor el perfil del curso de un pEM individual o de una serie de pEM. Su incorporación a la práctica clínica es actualmente incompleta, pero supondría un avance en la comunicación científica, en el diseño y reclutamiento para ensayos clínicos y podría promover un manejo terapéutico más incisivo(29).

1.4 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EM se basa en la constatación de diseminación del proceso inflamatorio en espacio (DIS) y en tiempo (DIT), en el contexto clínico adecuado y siempre que se haya descartado un

proceso alternativo que justifique los síntomas (30).

Los criterios diagnósticos de la enfermedad se han sometido a sucesivas revisiones por comités de expertos en las últimas décadas en aras de una mayor sensibilidad diagnóstica. Schumacher basaba el diagnóstico básicamente en la anamnesis y exploración (31), Poser incluyó evidencia paraclínica (bandas oligoclonales (BOC) en LCR y potenciales evocados) (32) y actualmente los criterios de McDonald actualizados en 2001, 2005, 2010 y 2017, permiten hacer el diagnóstico ante un evento clínico aislado único típico y con una única RM siempre que en ella se puedan demostrar diseminación en tiempo y espacio (18) (33) (30) (34): en 2001 se incluyeron los halazgos de RM al diagnóstico, en 2005 se dio más peso a la RM medular en el diagnóstico, en 2010 se permitió diagnosticar EM en pacientes con CIS sin un segundo evento clínico siempre que la RM mostrara lesiones en diferentes estadios temporales, y la más reciente, de 2017, permite que las BOC reemplacen otros signos de DIT.

Número de brotes	Número de lesiones con evidencia clínica objetiva	Criterios de imagen y laboratorio adicionales
Dos o más	Dos o más	No necesarios
Dos o más	Uno (evidencia histórica bien definida de un brote previo en localización diferente)	No necesarios
Dos o más	Uno	Evidencia en RM de DIS
Uno	Dos o más	DIT demostrada por brote o por RM o demostración de BOC
Uno	Uno	DIS demostrada por brote de localización diferente o por RM o demostración de BOC

Tabla 2. Criterios diagnósticos de EM McDonald 2017(34). DIS (Diseminación en el espacio): lesiones T2 en 2 de las 4 regiones características de cerebro y médula (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o medular). DIT (Diseminación en el tiempo): una nueva lesión T2 o nueva lesión captante de Gadolinio en una RM de seguimiento, o bien la presencia simultánea de lesiones captantes y no captantes. BOC: bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo. Los criterios diagnósticos siempre deben aplicarse en ausencia de diagnóstico alternativo.

Los nuevos criterios han demostrado aumentar la sensibilidad diagnóstica, acortando el periodo de latencia y permitiendo un diagnóstico y tratamiento más temprano (35) (36). De hecho, un estudio ha comprobado que el tiempo medio desde el síntoma inicial hasta el diagnóstico se ha reducido casi 10 veces entre 1984 y 2004 (37) (tabla 3), mientras otro trabajo indica que desde Poser hasta McDonald 2017 se ha reducido en un 70 % la mediana de tiempo entre el primer evento desmielizante y el diagnóstico de EM (5).

Inicio de los síntomas	Retraso medio (DS) en años desde el inicio de los síntomas hasta el dco
1980-1984	7,2 (5,7)
1985-1989	5,3 (4,4)
1990-1994	3,7 (3,2)
1995-1999	1,8 (1,7)
2000-2004	0,63 (0,8)

Tabla 3: Retraso medio (DS) en años desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico(37). DS desviación standard

1.5 TRATAMIENTO

El tratamiento de la EM abarca distintos aspectos: tratamiento de los brotes, tratamiento modificador de la enfermedad (TME), tratamiento sintomático y tratamiento rehabilitador. Los dos últimos tienen como objetivo preservar la capacidad funcional, aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida. El tratamiento del brote son los pulsos de esteroides.

En los últimos 25 años hemos asistido a importantes progresos en el campo de los TME, que han demostrado ser capaces de cambiar la historia natural de la enfermedad, reduciendo la discapacidad y aumentando la supervivencia (38, 39).

Respecto a la forma de administración se ha progresado desde las formas inyectables intramusculares o subcutáneas a otras más

cómodas (orales o intravenosas) y nuevas formulaciones han permitido espaciar el intervalo entre inyecciones. Los tratamientos más recientes a base de anticuerpos monoclonales son capaces actuar específicamente frente a dianas terapéuticas concretas, bloqueando selectivamente procesos clave en la cascada patogénica de la enfermedad (40).

INYECTABLES	ORALES	INTRAVENOSOS (Ac. Monoclonales)
INTERFERON BETA ACETATO DE GLATIRAMER	DIMETILFUMARATO TERIFLUNAMIDA FINGOLIMOD CLADRIBINA AZATIOPRINA	NATALIZUMAB ALEMTUZUMAB OCRELIZUMAB

Tabla 4: TMEs según vía de administración.

El proyecto *MS Diagnostic and Treatment Practices Project*, llevado a cabo con el apoyo de la Fundación Charcot, ha puesto de manifiesto la variabilidad existente en Europa, entre neurólogos y entre países, en el manejo terapéutico de los pEM, en una época caracterizada por un panorama complejo y rápidamente cambiante de criterios diagnósticos y alternativas terapéuticas (41, 42). Actualmente disponemos de moléculas con efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios y de reconstitución inmune aprobadas para el tratamiento de la EM, tanto en sus formas remitentes como progresivas, con un impacto importante reduciendo la discapacidad a largo plazo (39, 43). Los pacientes con CIS o EM remitente tratados precozmente tienen menos actividad de la enfermedad que aquellos tratados de forma tardía o no tratados (35). Por otro lado, el inicio temprano de TME está contribuyendo a que los pEM alcancen menor grado de discapacidad (5). La estrategia de escalado temprano a terapias de alta eficacia cuando es necesario, podría contribuir a explicar la menor EDSS media y menor progresión a formas SP que se observa en

series recientes comparadas con las series históricas (44) y pone de relieve la necesidad de una aproximación terapéutica temprana e individualizada (45). En el extremo opuesto a la definición de respuesta subóptima, no bien establecida en la actualidad (46), estaría el concepto de NEDA (*No Evidence of Disease Activity*) (47), situación caracterizada por la ausencia de actividad clínica y radiológica, preconizado como objetivo terapéutico óptimo.

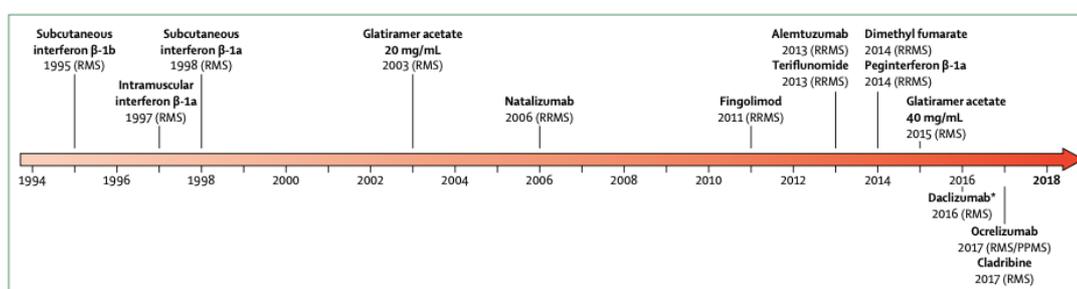


Figura 5. Calendario de desarrollo de los TME aprobados en EM hasta 2018. Tomado de (1). RRMS: esclerosis múltiple remitente-recurrente. PPMS: esclerosis múltiple progresiva primaria.

Las autoridades reguladoras han aprobado desde 1995 varios TME que constituyen el arsenal terapéutico actual en EM. Su uso en estudios randomizados o postcomercialización ha dado lugar a diferentes alertas de seguridad, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) o ciertos trastornos autoinmunes, que han modificado los criterios de selección de pacientes para un determinado TME y han hecho necesaria la puesta en marcha de programas de minimización de riesgos para algunos de estos fármacos. El último tratamiento aprobado en 2018, fecha de finalización de nuestro estudio, ha sido el Ocrelizumab, con indicación tanto en formas remitentes como progresivas activas de la enfermedad. Comparte mecanismo de acción frente a células B (antiCD20) con el Rituximab(48), que ha demostrado eficacia en EM en un EECC fase II. Desde la publicación

de los resultados de los EECC con ocrelizumab ha sido práctica habitual el uso compasivo off-label de Rituximab(45) (49). La azatiprina tiene en España indicación en EM y dispone de un estudio de no inferioridad frente a interferon (50). La mitoxantrona, indicada en las formas SP activas ha caído en desuso por su toxicidad hematológica. Daclizumab fue retirado en marzo de 2018 por efectos adversos graves.

Los TME los podemos clasificar según su eficacia en TME de alta eficacia o de moderada eficacia (51). El momento de utilizar uno u otro para cada pEM constituye un reto para los clínicos. Cada día se hace más evidente la necesidad de biomarcadores que nos ayuden a identificar la respuesta terapéutica subóptima y qué pacientes se pueden beneficiar más de cada fármaco. Cada pEM puede beneficiarse de una estrategia terapéutica diferente: las más comúnmente empleada es el escalado terapéutico aunque también existen fármacos que promueven la reconstitución inmune y podrían actuar como tratamiento de inducción. En todos los casos es esencial monitorizar estrechamente eventuales signos precoces de fracaso de la estrategia elegida o de toxicidad por el fármaco empleado (45).

Los TME son la partida económica más costosa en los pacientes con discapacidad leve, mientras la pérdida de años productivos y los cuidados informales lo son en los pacientes más discapacitados (52). Un estudio europeo publicado en 2017 ha cuantificado los costes económicos derivados de la enfermedad (incluidos gasto sanitario, cuidados informales y pérdida de productividad laboral) en 28200 euros para pacientes con EM en fase leve (EDSS hasta 3), 44000 euros en fase moderada (EDSS 4–6,5) y 62700 para EDSS de 7 o más (53).

Efficacy ranking of approved therapies for multiple sclerosis*

Drug	Era of development	Mechanism of action	Key considerations
Most effective			
Natalizumab	Second	Monoclonal antibody against integrin- α 4 in leukocytes	Risk of PML must be assessed via presence of JCV antibodies Substantial risk of relapse after discontinuation
Highly effective			
Fingolimod	Second	Sphingosine SIP receptor modulator	Cardiac complications preclude use in individuals aged \geq 50 years, and in those with history of cardiac disease VZV antibody testing must be conducted to mitigate risk of disseminated herpes zoster
Dimethyl fumarate	Third	Immunomodulator	Necessary to monitor lymphocyte count as risk mitigation against PML Gastrointestinal complications may limit use
Moderately effective			
IFN- β	First	Immunomodulator	Well characterized long-term safety and efficacy profiles Patients should not be required to 'fail' treatment before receiving alternatives
Glatiramer acetate	First	Immunomodulator	Best safety profile for pregnant women with mild disease Patients should not be required to 'fail' treatment before receiving alternatives
Teriflunomide	Third	Pyrimidine synthesis inhibitor	Risk of teratogenicity precludes use in women who are, or intend to become, pregnant

Tabla 5: Clasificación en TME de Alta Eficacia /Moderada Eficacia. Tomado de Ranshof, 2015 (51)

1.6 PRONÓSTICO

El 34% de los pacientes con RIS desarrollan un primer evento clínico agudo compatible con CIS o EM dentro de los 5 años siguientes(29); los factores de riesgo para desarrollar un primer evento sintomático incluyen sexo masculino, edad inferior a 37 años en el momento del diagnóstico del RIS y la presencia de lesiones de la médula espinal ((54).

Hasta el 60% de los pacientes con CIS mostrarán anomalías en la neuroimagen y de ellos más del 80% desarrollarán EM clínicamente definida (EMCD) en los siguientes 20 años. Incluso aquellos que se presentan con resonancias normales tienen un riesgo del 20% de

conversión a EMCD en los 20 años siguientes (55). En estos pacientes con CIS, el sexo femenino, la edad más joven y las presentaciones no ópticas son factores pronósticos de bajo impacto, la presencia de bandas oligoclonales es un factor pronóstico de impacto medio, mientras que la carga lesional al debut (existencia de diez o más lesiones cerebrales en la resonancia magnética cerebral) es un factor pronóstico de alto impacto para la conversión a esclerosis múltiple clínicamente definida y discapacidad (56). Recibir un tratamiento modificador de la enfermedad antes del segundo ataque se asocia con un riesgo menor de alcanzar una discapacidad moderada (56).

Estudios poblacionales longitudinales han estimado que 50% de los pacientes con formas RR precisarán apoyo unilateral para la marcha tras 15-30 años de la enfermedad, mientras aquellos con formas PP requerirán asistencia para la marcha más precozmente (hasta 50% en la primera década de la enfermedad (23, 57, 58). Los varones, los pacientes con alta tasa de brotes al inicio de la enfermedad, los que sufren clínica motora o cerebelosas precozmente, los que tiene carga radiológica elevada y los que alcanzan discapacidad moderada a los 5 años alcanzarán con más probabilidad discapacidades altas (57).

Los estudios de historia natural de la enfermedad provienen principalmente de la era pre-tratamiento y han mostrado que los la discapacidad y la edad al alcanzarla parecen superponibles en formas progresivas y recurrentes. Existe una mediana de edad de 44 años para alcanzar una puntuación en la EDSS de 4, de 55 años para una EDSS 6 y de 63 años para una EDSS 7, independientemente de un curso inicial en brotes o progresivo. La mediana de tiempo para alcanzar EDSS de 2, 3, 4, 5 y 6 se ha calculado en 4.8, 15.1, 28.2, 31.2 y 32.4 años respectivamente en una cohorte de 2054 pacientes con EM

en cualquiera de sus formas clínicas. Los intervalos de tiempo son mucho más cortos entre EDSS 4 y 6 que entre EDSS 0 y 3 o 6 y 8 (59).

El riesgo de conversión a formas progresivas depende en mayor medida de la edad cronológica que de la duración de la fase en brotes, siendo los 45 años la edad crítica para sufrir dicha conversión (23, 27). Junto a la RM, ciertos factores clínicos (edad, género, etnia, clínica inicial, sistema o sistemas funcionales afectados, intervalo entre primer y segundo brote, secuelas tras primer brote) y biomarcadores (bandas oligoclonales (BOC), neurofilamentos ligeros (NFL)) pueden ayudarnos a establecer un pronóstico individual para cada pEM (56).

FACTOR DE BUEN PRONÓSTICO	FACTOR DE MAL PRONÓSTICO
EDAD TEMPRANA DE INICIO	EDAD TARDÍA DE INICIO
MUJERES	HOMBRES
INICIO MONOSINTOMÁTICO	INICIO POLISINTOMÁTICO
DEBUT CON NEURITIS ÓPTICA O SENSITIVO	DEBUT MOTOR, CEREBELOSO O ESFÍNTERES
RECUPERACION COMPLETA TRAS PRIMER BROTE	RECUPERACION INCOMPLETA TRAS PRIMER BROTE
LARGO INTERVALO DE TIEMPO ENTRE 1º Y 2º BROTE	CORTO INTERVALO DE TIEMPO ENTRE 1º Y 2º BROTE
BAJO NUMERO DE BROTES LOS DOS PRIMEROS AÑOS	ALTO NUMERO DE BROTES LOS DOS PRIMEROS AÑOS
INICIO COMO FORMA REMITENTE	INICIO COMO FORMA PROGRESIVA
NO ALCANZAR EDSS 4 EL PRIMER AÑO	ALCANZAR EDSS 4 EL PRIMER AÑO
BAJA ACTIVIDAD Y AUSENCIA DE ATROFIA EN RMN INICIAL	ALTA ACTIVIDAD Y/O ATROFIA EN RMN INICIAL
PRESENCIA DE BANDAS OLIGOCLONALES	AUSENCIA DE BANDAS OLIGOCLONALES

Tabla 1. Factores pronósticos en EM

La mortalidad de los pacientes con EM es mayor que la de la población general (HR 2,92) a expensas esencialmente de cuadros infecciosos, sobre todo de origen respiratorio (60) y se estima que la EM reduce la expectativa de vida en el sujeto que la padece entre 7 y 14 años

respecto a la población general (61). Sin embargo en los últimos 60 años en los registros danés y noruego de EM (62) (63) se ha observado una reducción de la mortalidad y aumento de la expectativa de vida de los pEM. Otro estudio, que incluyó 29617 pEM en Suecia, también constató una mejora en la supervivencia con el tiempo: la HR para muerte se redujo de 6.52 en el periodo 1968-1980 a 2.08 en el periodo 2001-2012 (60). En un estudio realizado sobre la extensa población de Ontario (Canadá) en los últimos 20 años, la supervivencia de los pEM ha aumentado un 30% (64). Al descenso de mortalidad en los pEM parecen contribuir tanto la mayor expectativa de vida por la mejora en los cuidados médicos generales como los beneficios de los tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) (6, 39).

Durante los últimos 25 años se vienen apreciando cambios en la historia natural y el pronóstico de la enfermedad, entre ellos menor acumulación de discapacidad y evolución más tardía a formas secundarias progresivas (39, 65). Varios factores interaccionando de manera compleja pueden estar implicados en este fenómeno, pero existen evidencias de que el tratamiento temprano y apropiado de la enfermedad es uno de los principales (5).

2 EPIDEMIOLOGÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD

2.1 CONCEPTO Y USOS DE LA EPIDEMIOLOGÍA

Según la clásica definición de Last “la Epidemiología es la ciencia que estudia la frecuencia y distribución de las enfermedades en la poblaciones con el objeto de lograr su prevención y control” (66). El método de investigación epidemiológica se basa en la caracterización de la distribución, magnitud y tendencia temporal de las enfermedades (epidemiología descriptiva) y en la elaboración y verificación de hipótesis causales (epidemiología analítica).

La epidemiología es una disciplina básica tanto para la salud pública como para la medicina clínica. La epidemiología de salud pública estudia sujetos sanos que viven en la comunidad a los que sigue en el tiempo para observar cómo enferman y mide la frecuencia, la distribución de la enfermedad y sus determinantes (factores de riesgo o protección). La epidemiología clínica suele fijarse en sujetos enfermos y en ellos evalúa factores que podrían influir en su pronóstico (67).

2.2 EPIDEMIOLOGÍA ANALÍTICA Y DESCRIPTIVA

El método epidemiológico tiene dos enfoques principales, el descriptivo y el analítico. El descriptivo pretende caracterizar una enfermedad en una población determinada en términos de magnitud, tiempo, lugar y persona, mientras la epidemiología analítica trata de establecer relaciones entre determinados factores y las enfermedades, y aclarar si dicha relación es causal.

EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA	¿DÓNDE?, ¿CUÁNDO?, ¿QUIÉNES?, ¿CÓMO?	Útil para la toma de decisiones en gestión sanitaria y salud pública
EPIDEMIOLOGÍA ANALÍTICA	¿POR QUÉ?	Identifica asociaciones causales

Tabla 6. Diferencias entre epidemiología descriptiva y analítica (67).

2.3 TIPOS DE ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS

Los distintos tipos de estudios epidemiológicos tienen en común su objetivo: analizar problemas de salud en la población. Se diferencian entre sí en el diseño, la finalidad del estudio, el control de la intervención por parte del investigador y la unidad de análisis.

Los estudios transversales, denominados también de prevalencia, se caracterizan por realizar una única medición en el tiempo para cada sujeto. Son útiles para caracterizar el estado de salud de las poblaciones y para la toma de decisiones en materia de planificación sanitaria.

2.4 MEDIDAS DE FRECUENCIA

La epidemiología investiga los estados de salud en poblaciones. Las medidas de frecuencia se emplean en los estudios descriptivos para caracterizar la carga de una determinada enfermedad en una población, ver su evolución a lo largo del tiempo y establecer comparaciones entre poblaciones.

Incidencia: Es el número de casos nuevos que aparecen en una población (habitualmente por 100.000 habitantes) durante un periodo de tiempo dado (generalmente un año). Refleja la velocidad de aparición de nuevos casos de la enfermedad y es una medida de la probabilidad de enfermar que tienen los individuos que forman esa población.

Prevalencia: Es la proporción de enfermos en relación con la población total en un momento dado y se suele expresar como casos por 100 o por 1000 habitantes. Su mayor utilidad está en la cuantificación de la magnitud de una patología, de cara a la planificación y gestión de recursos sanitarios. También puede sugerir factores etiológicos.

La prevalencia depende del equilibrio entre los casos que “aparecen” (incidentes) y los que “desaparecen” de la población; incrementan la prevalencia factores como la mejor detección de casos, la inmigración de individuos enfermos, el inicio juvenil de la enfermedad (por aumento del número de casos) o el aumento de la supervivencia (al haber menos casos que desaparecen).

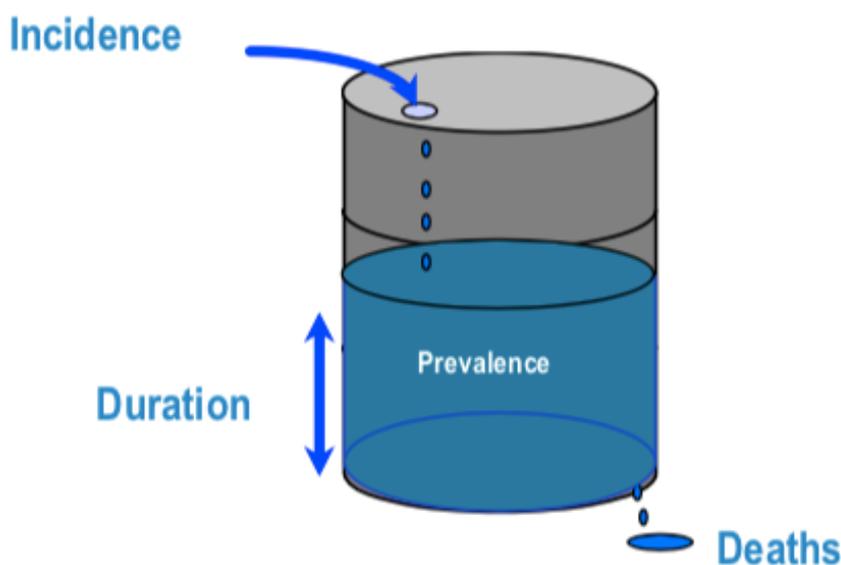


Figura 6: Relación entre incidencia, supervivencia y prevalencia. Tomado de S. Otero, MS Preceptorship, Serono Symposia International Foundation Barcelona 7-9 June 2011

2.5 EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

2.5.1 PECULIARIDADES DEL ESTUDIO DE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA EM

La EM es una enfermedad crónica en la que factores genéticos, ambientales y de estilo de vida actúan en determinada secuencia condicionando la probabilidad de enfermar, ya desde el período infantil, incluso prenatal y perinatal (68). Una de las peculiaridades que presenta el estudio de la epidemiología de la EM es que, junto a su origen multifactorial y a su heterogeneidad clínica, presenta largos periodos de inducción y latencia, clínicamente indistinguibles entre sí. Se denomina “período de inducción” aquel en que empezarían a actuar las causas primarias, siendo la genética la más precoz. Según Poser, durante este periodo el individuo desarrollaría el *multiple sclerosis trait* o “rasgo de EM” que se caracterizaría por una situación de respuesta inmunológica exacerbada y alta vulnerabilidad de la BHE pero aun sin lesiones patológicas en la mielina (69). El tiempo transcurrido entre los primeros cambios patológicos propios de la enfermedad (inflamación y desmielinización) y las primeras manifestaciones clínicas se denomina “período de latencia”.

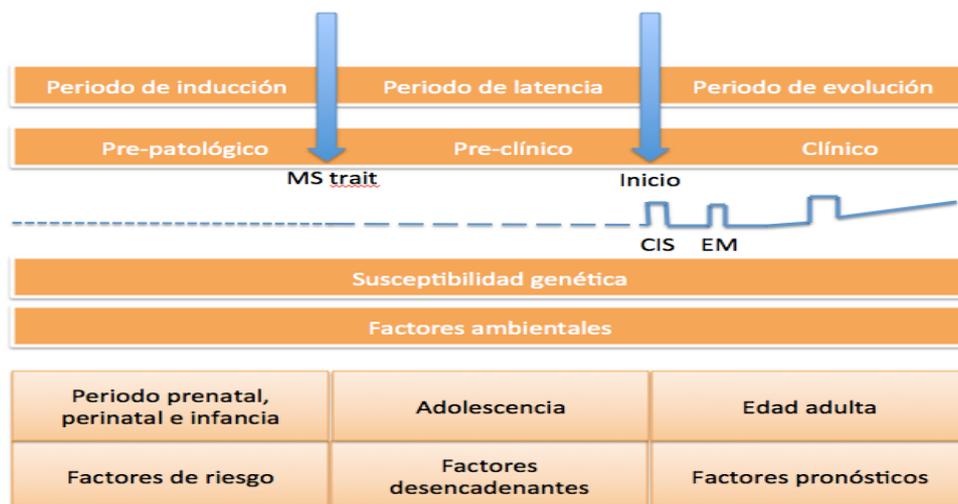


Figura 7: Historia natural de la EM. Modificada de Otero Romero 2011 (68).

La prevalencia es la medida de frecuencia que refleja la “carga” de una determinada enfermedad en una población. En el numerador está el número total de sujetos que en un momento dado (fecha de prevalencia) padecen la enfermedad. El aumento en la prevalencia puede responder tanto a un incremento la incidencia (número de nuevos diagnósticos) como a una mayor duración de la enfermedad (supervivencia).

La incidencia es el número de nuevos casos de enfermedad aparecidos a lo largo de un periodo de tiempo dado, normalmente a lo largo de un año. Mide el “riesgo de enfermar” de los sujetos que forman la población. En el cálculo de incidencia, la cifra obtenida en el numerador (casos nuevos) tiene que ver fundamentalmente con la definición de caso de EM o la batería de criterios diagnósticos que utilizemos. La homogeneidad en la definición de caso es un factor central en el cálculo de incidencias y aporta a esta medida su verdadero valor como reflejo del riesgo de enfermar de esa población (70). Un aumento de la incidencia puede deberse a una mayor capacidad diagnóstica, al aumento real del riesgo de enfermar por un cambio en los factores de riesgo de la enfermedad (genéticos y ambientales) o a una combinación de ambos.

El “momento diagnóstico” (70) hace referencia al entorno en el que se realiza un diagnóstico de EM en lo referente a recursos médicos (número de neurólogos por 100.000 habitantes), disponibilidad de RMN, batería de criterios diagnósticos vigente, sensibilización de la población y los médicos de Atención Primaria. Estos factores correlacionan bien con el año de diagnóstico.

La capacidad de los servicios de salud de un país para diagnosticar pacientes con EM está directamente relacionada con su gasto sanitario y su nivel socioeconómico, ya que el número de profesionales,

su cualificación, su interés por enfermedades no muy prevalentes y sus equipos diagnósticos dependen en última instancia de factores económicos. Asumido que para un área geográfica y momento histórico dados estas condiciones son homogéneas, la tasa de incidencia reflejará la velocidad de aparición de nuevos casos y por tanto de la probabilidad de enfermar de la población estudiada (70).

En los estudios de prevalencia de enfermedades poco prevalentes como la EM el tamaño de la población elegida es crucial. Los estudios que utilizan poblaciones pequeñas son muy eficientes para la detección de casos, pero a cambio, pequeñas variaciones en el número de casos provocan grandes diferencias en las cifras de prevalencia con intervalos de confianza muy amplios. Lo contrario sucede en estudios llevados a cabo sobre poblaciones excesivamente grandes, que tienden a infraestimar la prevalencia, al quedar más casos sin recoger. Tamaños poblacionales entre 50-150.000 habitantes se han postulado óptimos para minimizar ambos extremos (71).

La estructura poblacional es muy importante en los estudios de epidemiología de EM si tenemos en cuenta que es una enfermedad de debut juvenil y predominio femenino. Por otro lado, las pirámides poblacionales de regiones desarrolladas presentan una menor proporción de sujetos jóvenes. La metodología de la estandarización de las tasas, que consiste en trasladar las tasas obtenidas para cada grupo de edad a una población de referencia permite hacer comparaciones fiables entre poblaciones con distinta estructura (72).

La EM es especialmente frecuente en poblaciones de ancestros europeos y es muy poco prevalente en poblaciones nativas de origen asiático, australiano, sudamericano o africano (73). Así la estructura genética de una población (la proporción de sujetos de diferente origen étnico) puede influir en las cifras de prevalencia, de forma que

en poblaciones con alto número de migrantes nacidos en áreas de baja prevalencia de EM se produce un efecto de *dilución de la prevalencia* (70), mientras aquellas con presencia de migrantes de origen europeo presentan un efecto de aumento de la prevalencia.

Cuando la información en estudios epidemiológicos de EM proviene exclusivamente de registros hospitalarios la prevalencia puede estar infravalorada por omisión de los casos más leves que han abandonado el seguimiento médico, mientras en el otro extremo, los casos progresivos de la enfermedad corren el riesgo de haber abandonado el seguimiento neurológico ante la escasa oferta terapéutica. Por otro lado, las Unidades especializadas de EM pueden ejercer un efecto llamada a paciente de áreas cercanas que desean seguimiento por profesionales especializados.

Los estudios de base poblacional son los que presentan menos sesgos de selección. Así, el sistema ideal de información sobre casos incidentes de la enfermedad serían los registros poblacionales prospectivos (74), regionales o nacionales al modo de los países escandinavos (75) o el Registro de EM de Cataluña (76) o bien los registros colaborativos internacionales (MSBase (77), NARCOMS(37)); sin embargo no siempre se dispone de información de tanta calidad. Los nuevos estudios epidemiológicos en el ámbito de las ciencias de la salud aprovechan la creciente digitalización para acceder a información que de otra manera sería inabarcable. Así los grandes estudios epidemiológicos en salud como el proyecto *Global Burden Disease* (78) o los registros de EM (79) usan datos de base poblacional procedentes de múltiples bases de datos administrativas para la provisión de cuidados sanitarios. En el caso de sistemas sanitarios de cobertura universal como Canadá la recogida de información es más sencilla, mientras en otros como Estado Unidos, donde coexisten varias vías de financiación de la asistencia sanitaria (aseguradoras privadas,

sistema público, veteranos..) se han tenido que diseñar y validar algoritmos de adquisición de información procedente de múltiples fuentes (78, 80, 81).

2.5.2 EPIDEMIOLOGIA ANALITICA DE LA EM

La EM es considerada una enfermedad multifactorial, en la que uno o varios factores ambientales actuarían en las primeras etapas de la vida (hasta la adolescencia) sobre individuos genéticamente predispuestos, dando lugar a una activación inmune anómala que provocaría inflamación, desmielinización y neurodegeneración.

Numerosos datos apoyan la base genética de la EM. El riesgo de padecer EM en individuos caucásicos es de 0,1-0,2 y se multiplica entre 5 y 300 veces para los familiares de los pEM (82). Sin embargo, la correlación entre gemelos genéticamente idénticos es de solo un 20-30%, lo que sugiere que la genética no explica completamente el desarrollo de la EM y son necesarios uno o varios factores ambientales como precipitantes del proceso autoinmune. La EM tiene un patrón de herencia poligénico, habiéndose descrito hasta 200 alelos implicados que ejercen cada uno un pequeño efecto sobre el riesgo de EM. El gen que muestra una mayor vinculación con la enfermedad es el del HLA de clase II, concretamente los loci DRB1, DQA1 y DQB1 (82) (7).

Los estudios de inmigrantes han puesto en relieve que la adquisición de la enfermedad ocurriría antes de los 15 años, manteniendo después de esta edad el riesgo de enfermar adquirido hasta entonces(82).

Se ha estudiado intensamente la asociación entre la EM y numerosos factores infecciosos, dietéticos y ambientales; los que más robusta evidencia de asociación causal acumulan son la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), los niveles séricos bajos de vitamina D, el consumo de tabaco y un alto índice masa corporal en la adolescencia

(83). El VEB podría ser un agente necesario desencadenando la enfermedad, ya sea mediante toxicidad directa sobre el SNC o como iniciador no específico de la respuesta autoinmune. El antecedente de mononucleosis infecciosa duplica el riesgo individual de sufrir EM y los niveles altos de anticuerpos anti-EBNA se detectan desde antes del debut de la enfermedad (83). Otros virus como herpes simple-6 (HSV-6), los retrovirus endógenos humanos (secuencias retrovirales insertadas en nuestro genoma) y el citomegalovirus (CMV) también se han implicado en la etiopatogenia de la enfermedad.

La hipovitaminosis D en edades tempranas, incluso intraútero, se postula como un posible desencadenante de la enfermedad. La vitamina D tiene, además de un papel regulador en la calcemia, el metabolismo fosfocálcico y la liberación de parathormona (PTH), una acción inmunorreguladora y su déficit se ha documentado en otras enfermedades autoinmunes. Los niveles de vitamina D son más bajos en los pacientes con EM que en el resto de la población y su deficiencia se ha relacionado con mayor riesgo de conversión de CIS a EM, mayor actividad clínico-radiológica de la enfermedad y peor pronóstico en progresión de la discapacidad. La suplementación con vitamina D parece tener un efecto potenciador de la acción algunos TME (interferón, natalizumab y fongolimod), pero no de la de otros (acetato de glatiramero). Si bien no hay consenso sobre los beneficios y las dosis recomendables de la suplementación oral con vitamina D, parece que una vez que ha debutado la enfermedad los niveles séricos elevados de vitamina D (40-50 ng/dL) confieren un efecto protector sobre la actividad y riesgo de conversión (84).

La exposición solar ha demostrado ser un factor protector del riesgo de desarrollar EM ya que vivir en áreas con mayor radiación ultravioleta B (UV-B) ambiental está asociado con una reducción del 45% en el riesgo de desarrollar la enfermedad. Específicamente, durante la infancia y

adolescencia la reducción del riesgo es superior al 50% (85).

La obesidad en la adolescencia es un factor de riesgo para el desarrollo de la EM a instancias del consumo excesivo de calorías y grasas saturadas, del sedentarismo y del perfil hormonal (leptina, cortisol y estradiol), pudiendo multiplicar el riesgo de EM 2-3 veces (83).

El humo del tabaco ejerce su efecto negativo sobre la enfermedad tanto mediante el daño de las sustancias alquitranadas ejercen sobre la BHE como por el aumento de procesos oxidativos en la matriz extracelular del SNC. El consumo de tabaco se ha asociado además de con una mayor prevalencia de EM con formas más agresivas de la enfermedad (86).

La interrelación entre microbiota, sistema inmune y cerebro está bien establecida y en modelos animales se ha probado la relación entre el perfil de la microbiota y el desarrollo de enfermedad desmielinizante (83).

Se ha postulado además el efecto negativo sobre la evolución de la enfermedad del consumo elevado de sal y de alcohol; la turnicidad laboral nocturna también condiciona peor evolución de la EM (83).

3 EPIDEMIOLOGIA DESCRIPTIVA DE LA EM

Aunque el primer estudio de prevalencia de EM se remonta a 1929, cuando Allison et al. contabilizaron 40 casos en North Gales, estimando una prevalencia de 13 por 100.000 habitantes (87), el profesor Kurtzke es considerado el padre de la geoepidemiología de la EM (88). Sus principales aportaciones han sido la descripción de un patrón latitudinal de distribución geográfica con prevalencias mayores en las regiones más alejadas del ecuador y máximas entre los 40 y 60° de latitud norte, el papel de las migraciones en la difusión mundial de la enfermedad y la implicación de un agente infeccioso en la fase presintomática.

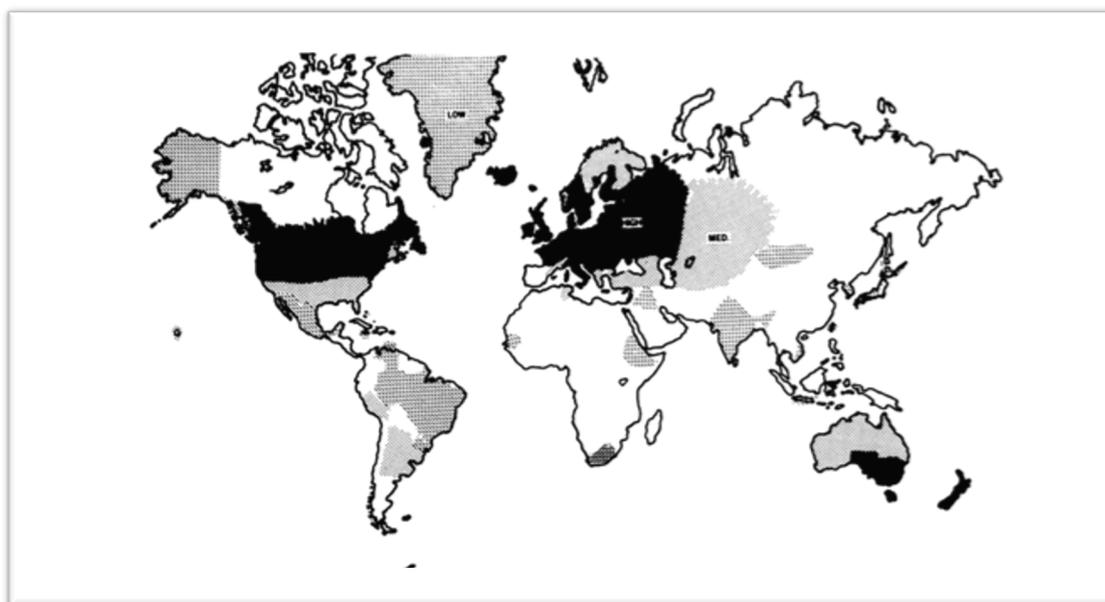


Figura 8: Distribución mundial de la EM en 1987. Tomada de Kurtzke 1993 (89).

En su primera descripción Kurtzke estableció tres bandas de prevalencia (90): alta (>30 casos por 100.habitantes), media (6-29 casos por 100.habitantes) y baja (>5 casos por 100.habitantes) y señaló como zonas de alto riesgo el norte Europa, Canadá, norte de Estados Unidos, Nueva Zelanda y sudeste de Australia. Como zonas de riesgo medio

definió el norte de Australia y sur de Europa y de Estados Unidos y como zonas de baja prevalencia o bajo riesgo señaló Asia, Africa y América del Sur. Más tarde, en 1980 y a la vista de las altas prevalencias comunicadas en Norteamérica y Escandinavia, Kurtzke redefine las áreas en alta prevalencia >100 casos por 100.000 habitantes, media entre 49 y 99 casos por 100.000 habitantes y baja <50 casos por 100.000 habitantes (91)

Según la visión de Kurtzke las altas cifras de prevalencia en Escandinavia y Suecia sugieren que la enfermedad pudo originarse en centro y sur de Suecia y diseminarse inicialmente a sus áreas vecinas y ya en el siglo XVIII hacia el sur a lo largo del continente europeo. Los emigrantes procedentes de las tierras altas de Suecia y Noruega habrían introducido la EM en EEUU a través de los estados de Wisconsin y Minesota en el siglo XX, difundiéndose más tarde hacia los estados del norte y algo más recientemente hacia el sur del país (92).

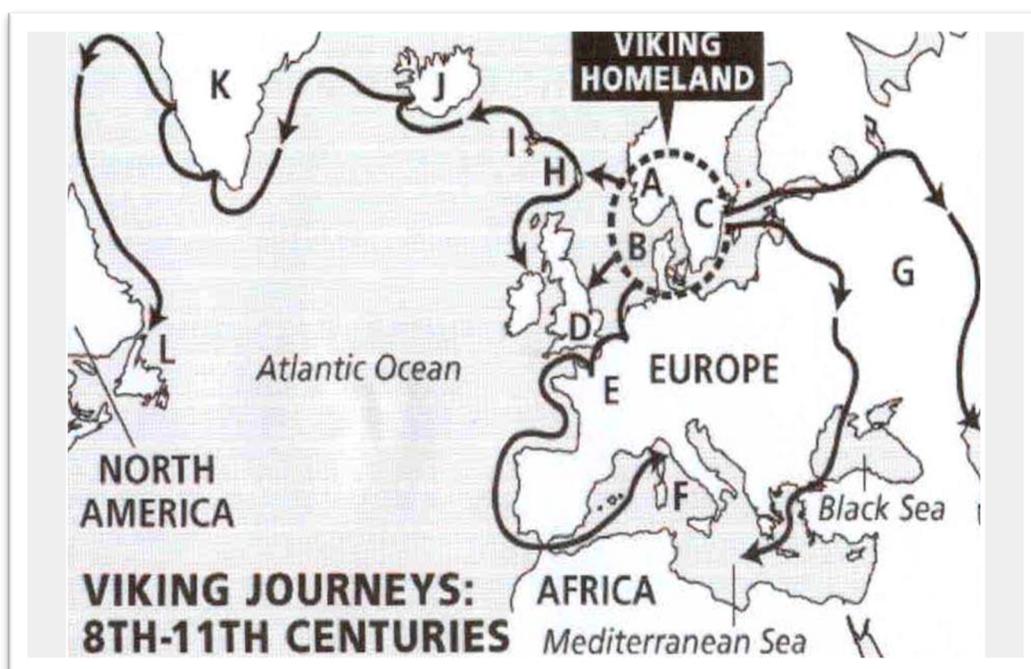


Figura 9: Migraciones y EM.

Una epidemia tipo 1 sucedió en las Islas Faroe, pertenecientes entonces al Reino de Dinamarca, cuyo primer caso ocurrió en 1943. La

enfermedad pudo ser introducida por las Fuerzas Armadas británicas que ocuparon las islas entre abril de 1940 y septiembre de 1945. De forma similar, brotes epidémicos tipo 2 ocurrieron al norte de Escocia, Islandia y probablemente el norte de la península de Jutlandia (Dinamarca) tras la ocupación militar durante la Segunda Guerra Mundial (92).

En materia de epidemiología descriptiva de EM desde 1994 hasta la actualidad varias publicaciones y meta-análisis destacan por sus aportaciones. Rosati, en sendas publicaciones de 1994 y 2001, destacó notables excepciones al gradiente latitudinal, al observar cifras de prevalencias elevadas en regiones descritas como de prevalencia media-baja (Malta, Sicilia y Cerdeña), mientras ciudades como Rochester y Londres, compartiendo latitud (51°N y 55 °N) mostraban prevalencias muy distintas (173 y 94 casos por 100.000 habitantes respectivamente). Resaltó además la importancia de la predisposición genética al observar que la EM es excepcional en etnias como turcomanos, uzbekos, kazajos, siberianos, amerindios, chinos, negros africanos y maoríes de Nueva Zelanda (93) (73). Sucesivos meta-análisis sobre la geoepidemiología mundial de la EM se vienen publicando desde 2003, el primero conducido por Zivadinov et al, aplicando la estandarización por edad, que permite hacer comparaciones más fiables entre poblaciones (72). En 2008 Alonso et al. realizaron un segundo meta-análisis de estudios publicados entre 1966 y 2007, que mostraba que la asociación entre incidencia y latitud era menos marcada en los estudios llevados a cabo a partir de 1980, así como el cambio significativo en el cociente mujer/varón que había pasado de 1,4:1 en 1955 a 2,3:1 en 2000 (94). Más recientemente, en 2010, Koch-Henriksen y Sørensen publicaban un nuevo meta-análisis de 226 estudios que confirmaba el aumento de la ratio de género (95).

El meta-análisis de Simpson en 2011 encontró un fuerte gradiente latitudinal para las tasas crudas de prevalencia tras ajustar por año de prevalencia (96) que se ha mantenido en un nuevo meta-análisis en 2019 (97). Melcon en 2014 señala cómo la prevalencia de EM en el sur de Canadá, norte de Estados Unidos, Islas británicas y Escandinavia ha crecido hasta cifras por encima de los 150 casos por 100.000 habitantes las dos últimas décadas (1990-2012) (98). Una revisión llevada a cabo por Wade mediante el análisis geoespacial de las prevalencias publicadas en 131 estudios en el mundo, propone cinco nuevas áreas de riesgo de EM: muy alta (170-350), alta (70-170), media (38-70), baja (13-38) y muy baja (0-13) (99).

Kurtzke 1977	Prevalencia por 100.000	Países
Alta	<5	Norte de Europa, Norteamérica y Canadá, Nueva Zelanda, Sudeste de Australia, Israel, Chipre
Media	5-30	Sur de Europa, resto de Australia y Sudáfrica
Baja	>30	Asia, África y Sudamérica

Tabla 7: Áreas de riesgo de EM propuestas por Kurtzke en 1977.

Kurtzke 1980	Prevalencia por 100.000	Países
Alta	>100	Norte de Europa, Norteamérica y Canadá, Nueva Zelanda, Sudeste de Australia, Israel, Chipre
Media	50-100	Sur de Europa, resto de Australia y Sudáfrica
Baja	<50	Asia, África y Sudamérica

Tabla 8: Áreas de riesgo de EM propuestas por Kurtzke en 1980.

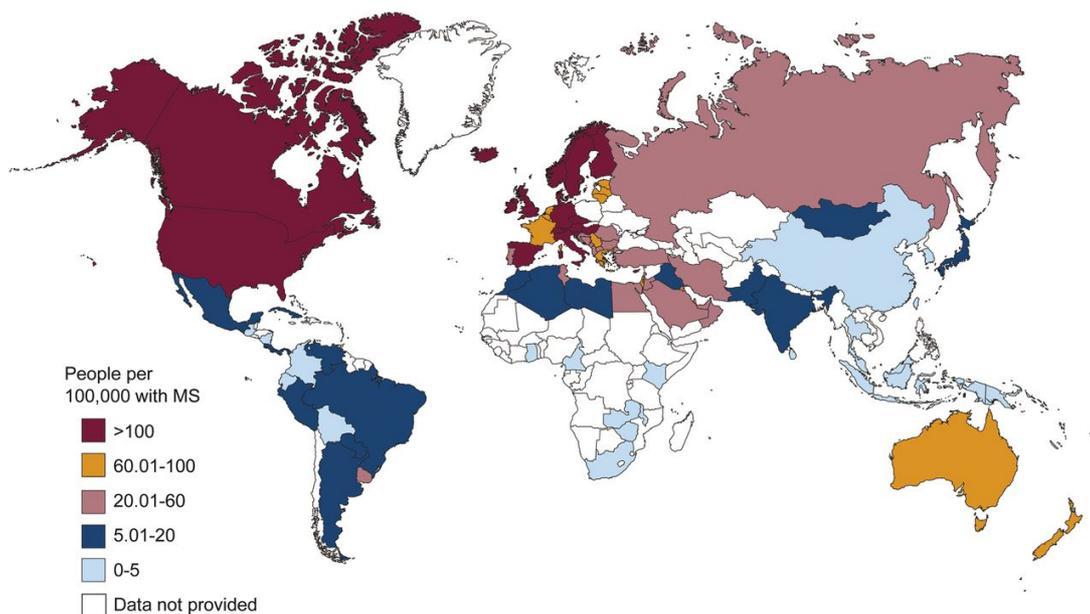
Wade 2014	Prevalencia por 100.000	Países
Muy Alta	170-350	Canadá, Suecia (Varmland), Finlandia (Seinajoki and Vaasa), Escocia e Irlanda
Alta	70-170	EEUU, Noruega, Suecia (Vasterbotten), Dinamarca, Finlandia (Uusimaa), Islandia, Inglaterra, Alemania, Austria, Suiza, Bélgica, Italia, Turquía, Eslovenia, Croacia, República Checa, Luxemburgo y Holanda
Media	38-70	Sur de EEUU, Rusia, Australia, sur de Nueva Zelanda, Islas Faroe, Polonia, Estonia, España, Grecia, Hungría, Serbia y Montenegro, Bulgaria, Israel, Lituania, Moldavia, Portugal y Ucrania
Baja	13-38	Australia (Queensland), New Zealand (norte), Kazjistán, Rumanía, India, Jordania, Arabia Saudi, Martinica, Argentina, Sudáfrica, Brasil, Barbados, Líbano, Malta, Marruecos, Eslovaquia, Túnez, Emiratos Arabes Unidos y Uruguay
Muy baja	<13	Japón, Méjico, China, Taiwan, Malasia, Tailandia, Kuwait, Panamá, Colombia, Afganistán, Camerún, Chile, Costa Rica, Cuba, Ecuador, Guatemala, Guinea, Honduras, Irak, Malawi, Mongolia, Nicaragua, Nigeria, Paraguay, Peru, Catar, Corea, Singapur, Benin y Senegal

Tabla 9: Areas de riesgo de EM propuestas por Wade en 2014 (99)

4 GEOEPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL DE EM

El proyecto *MS-Atlas* es un proyecto colaborativo internacional promovido por la Federación internacional de EM y la Organización Mundial de la Salud que tiene como objetivo actualizar la información relativa a epidemiología, dotación sanitaria y sociosanitaria en EM en el mundo, mediante el análisis de un cuestionario remitido a los expertos en EM de 158 países. La calidad de los datos aportados por cada país es variable. El *MS-Atlas 2013* mostraba cómo la prevalencia mundial de EM había crecido un 9,5% entre 2008 y 2013 (de 2.1 millones a 2.3 millones de enfermos en el mundo) (100). En la actualización del *MS-Atlas 2020* la prevalencia ha aumentado un 30 %, alcanzando una cifra estimada de prevalencia de 35.9 por 100.000 habitantes, lo que supone 2.8 millones de personas afectas en el mundo. La prevalencia en mujeres dobla la de los hombres, si bien en algunas zonas la cuadriplica. La incidencia estimada es de 2,1 casos por 100.00 habitantes/año (2).

a)



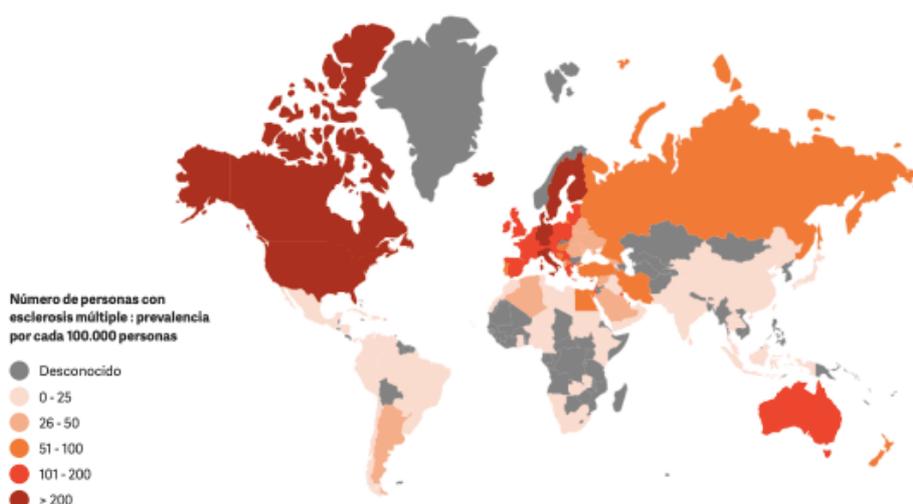


Figura 10: Atlas of Multiple Sclerosis 2013 (a) y 2020 (b).

Tomadas de Browne 2014 (100) y Walton 2020. (2)

El *Global Burden of Disease Study* (GBD) (101) es el estudio epidemiológico observacional más completo en todo el mundo hasta la fecha sobre morbi-mortalidad producida por varias enfermedades graves, entre ellas la EM. Examina las tendencias desde 1990 hasta la actualidad, comparando poblaciones mediante la estandarización de tasas. Según datos de GBD, en 2016 se estimó que 2,2 millones de personas en el mundo padecen EM, lo que supone una prevalencia de 30,1 casos por 100.000 habitantes y representa un aumento de la prevalencia mundial de EM del 10,4% entre 1990 y 2016. Señala además una asociación significativa entre prevalencia y latitud, siendo las prevalencias 9 veces mayores en las regiones más alejadas del Ecuador (101). Además pone en clara relación la prevalencia de la enfermedad con el grado de desarrollo de los países: las mayores prevalencias estandarizadas se observan en los países desarrollados como Norteamérica (164,4/100.000) y norte de Europa (Escocia, Irlanda y Escandinavia, 127/100.000), las cifras medias se muestran en algunos países europeos y Australia y las más bajas proceden del África subsahariana (3,3/100.000) y Oceanía (2/100.000) (101).

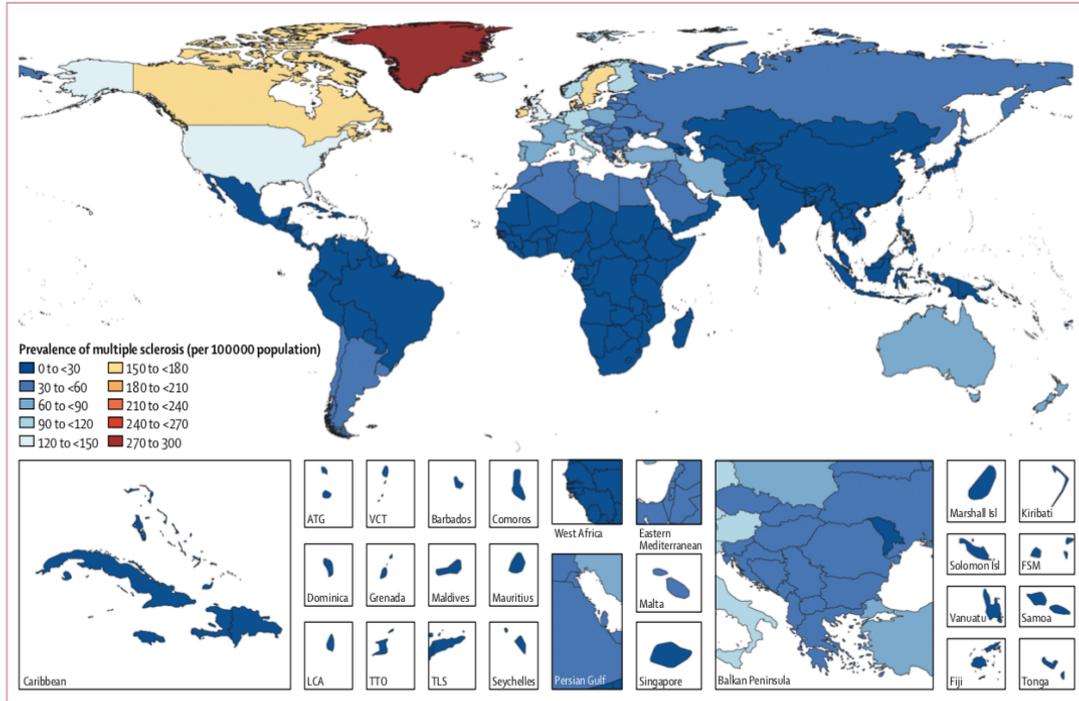
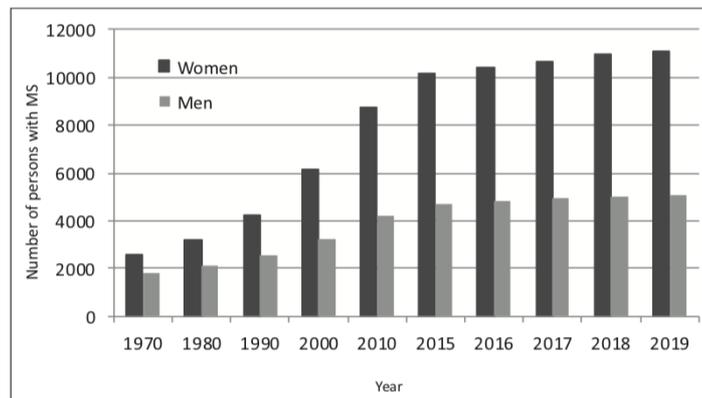


Figura 11: Mapa de prevalencias de EM del Global Burden Disease 2016. (101)

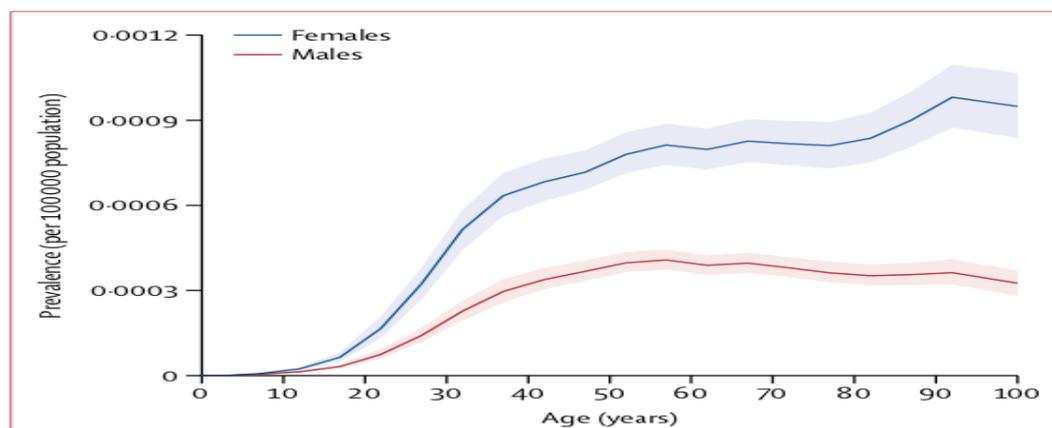
El aumento en la prevalencia mundial de la EM en los últimos 50-70 años ha ocurrido sobre todo a expensas de los casos femeninos (102). Los datos de GBD muestran como, a partir de la adolescencia, la prevalencia de EM en mujeres duplica la prevalencia en varones y la ratio mujer/hombre media para Europa ha crecido en las últimas décadas (103). En el registro danés de EM se ha detectado un incremento en la incidencia en mujeres desde 1970, hasta duplicarse, manteniéndose relativamente estable la incidencia en varones, así como mayor edad al debut de la enfermedad en mujeres (3).



Gráfica 1: Danish MS Registry. Número de pEM entre enero de 1970 y enero de 2019 por sexo. (3)

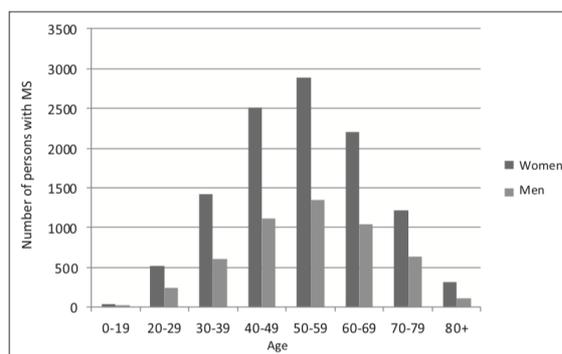
Varias series han coincidido en señalar un aumento progresivo en la edad al diagnóstico, es decir, un retraso de la edad de debut de la enfermedad (5) (104).

Además, recientemente se ha evidenciado un aumento de prevalencia en mujeres mayores de 40 años. En el estudio de Ontario la edad pico de los casos prevalentes ha aumentado de media unos diez años a lo largo de las últimas décadas, entre 1996 y 2013, más en mujeres (64).



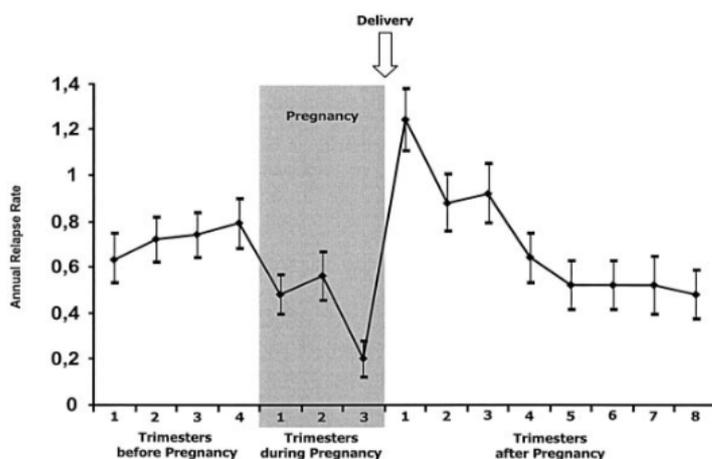
Gráfica 2: Prevalencia estandarizada de EM por edad y se en Ontario 2016. Tomado de (38)

En el registro noruego la incidencia en mujeres se ha duplicado en los últimos años (mientras que en varones ha sufrido solo un modesto incremento) y este hecho es más evidente en mujeres mayores de 50 (104) y para casos de inicio más tardío, también por encima de los 50 años. El siguiente gráfico de la distribución por edad de la población de pEM prevalentes del registro danés refleja verosímilmente el aumento de la supervivencia y de la incidencia en mujeres mayores de 50 años.(3).



Gráfica 3: Danish MS Registry, distribución por edad de la población de pEM en 2019. (3)

Hoy en día está bien establecido que las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en mujeres que en hombres (105). El componente autoinmune de la EM, que predomina en las fases iniciales de la enfermedad, es más robusto en mujeres que en hombres a partir de la pubertad. Los estrógenos modulan a la baja la respuesta inmune durante el embarazo, el ciclo menstrual y la postmenopausia y su efecto beneficioso es dosis-dependiente. Niveles bajos de estrógenos y prolactina se asocian con un perfil proinflamatorio (Th1) mientras que niveles altos niveles de estrógenos, como los que ocurren en el embarazo, se asocian un perfil Th2 o antiinflamatorio (106). Durante el embarazo el predominio estrogénico realza los mecanismos de tolerancia inmunitaria lo que condiciona la reducción de hasta un 70% en la tasa de brotes en el tercer trimestre (107), mientras en el postparto se produce un rebrote de la enfermedad hasta en el 30% de los casos (106). No obstante, la historia obstétrica de una mujer no condiciona el pronóstico global de la EM ni la progresión de su enfermedad a largo plazo (104, 108) (109). Datos recientes sugieren que la barrera hematoencefálica en mujeres podría ser más permisiva a la entrada de linfocitos autorreactivos en relación con diferencias de género en la expresión del receptor 2 de esfingosina1P (S1PR2) (110).



Gráfica 4: Tasa de brotes en relación con el embarazo. Tomado de (111)

Se ha comprobado que el género femenino supone un factor de riesgo independiente para desarrollar EM clínicamente definida tras un CIS (especialmente tras una neuritis óptica) y que las mujeres con EM tienen más lesiones inflamatorias en RMN que los hombres, más brotes y un inicio más precoz de la enfermedad (112). Los hombres en el otro extremo inician la enfermedad algo más tardíamente, tienen mayor afectación cerebelosa, mayor riesgo de desarrollar formas progresivas y de progresar más rápidamente, mayor riesgo de deterioro cognitivo y de atrofia cerebral (113, 114).

Entre los pacientes con formas remitentes del registro multinacional MSBase (77) los hombres acumulan discapacidad más rápidamente que las mujeres, mientras en las formas progresivas hombres y mujeres acumulan discapacidad al mismo ritmo (115). Las mujeres cuya enfermedad debuta por encima de los 50 años progresan de forma similar a como lo hacen los hombres, lo que sugiere que la menopausia en mujeres iguala el perfil de la enfermedad al patrón masculino (116).

En las últimas décadas se ha producido una reducción relativa de las formas progresivas de EM frente a las recurrentes; como ejemplo, en el registro sueco (117) descendieron las formas progresivas de 12,4% a 6,2% entre los periodos 1980-84 y 2010-14, lo que pudiera estar relacionado con cambios en el estilo de vida (como la reducción del tabaquismo en Suecia, que se asocia a formas progresivas), con la introducción de los TME o con otros factores hasta ahora no bien aclarados.

Así mismo, el aumento de incidencia y prevalencia de la EM en mujeres es solo cierto para las formas recurrentes de la enfermedad y no para las progresivas; en estas últimas la ratio de género se ha mantenido estable y cercana a 1:1 a lo largo de las últimas décadas (118-120). El incremento de las formas recurrentes o inflamatorias de EM en mujeres no se explica por la mejora en la supervivencia global de la enfermedad, ya que esta afectaría a ambos sexos y a formas tanto remitentes como progresivas de la enfermedad.

El aumento de la incidencia de EM es un fenómeno que está ocurriendo en la actualidad en todo el mundo; en los países desarrollados, sobre todo del norte de Europa y América, se ha relacionado con cambios en el estilo de vida (obesidad, tabaquismo, hábitos reproductivos) (104); en los países en vías de desarrollo, la mejora en el acceso a la sanidad, a las técnicas diagnósticas (RMN) y una mayor educación sanitaria de la población han contribuido notablemente al aumento de los diagnóstico de nuevos casos de EM (3, 39).

El incremento en la edad pico tanto para hombres, como para mujeres (más en estas últimas) condiciona una población de pEM más envejecida (3, 121), en la que las abundan la comorbilidades físicas y psiquiátricas.

Como resumen de las tendencias actuales en la epidemiología de la EM podemos destacar:

- El crecimiento mundial de la prevalencia e incidencia de EM.
- La prevalencia de EM en mujeres duplica o triplica la prevalencia en varones y la diferencia de género aumenta con el tiempo.
- Aumento de incidencia en mujeres mayores de 40-50 años
- Aumento de las formas recurrentes o inflamatorias frente a las formas progresivas o degenerativas.
- Mayor prevalencia de formas progresivas en varones.
- El aumento de la supervivencia de los pacientes de EM.
- Envejecimiento de la población de pEM.
- La asociación significativa entre prevalencia y latitud (gradiente latitudinal norte-sur de prevalencias) con un incremento de prevalencia de 1,03 veces por cada grado de latitud (nueve veces entre el ecuador y la latitud máxima) y reverso (sur-norte) en Australia.
- Prevalencias mayores en regiones pobladas por personas de raza blanca con ancestros escandinavos frente a prevalencias más bajas en países en vías de desarrollo, localizados en áreas tropicales y con pobladores no caucásicos.

5 EPIDEMIOLOGIA DE LA EM EN ASIA

Asia es el continente más extenso, más poblado y con más diferencias raciales, económicas y asistenciales entre sus habitantes. Con cerca de 44 millones de km² ocupa casi el 30 % del total de la superficie terrestre y sus más de 4,3 billones de habitantes suponen aproximadamente el 60 % de la población mundial. La pirámide poblacional del continente es de base ancha en los países más poblados (India y China) traduciendo poblaciones menos envejecidas que las occidentales ([122](#)).

Desde las primeras descripciones epidemiológicas de la distribución de la EM en el mundo, Asia viene constituyendo un área de baja prevalencia de la enfermedad con muy escasas excepciones. Los estudios epidemiológicos descriptivos de la distribución de EM en el continente asiático no abundan y son derivados en su mayoría de estudios multicéntricos o registros hospitalarios, siendo raros los registros a nivel nacional. Se han publicado dos revisiones sistemáticas que han incluido los estudios más relevantes publicados en el continente ([123](#), [124](#)).

ORIENTE MEDIO. De la revisión de 52 estudios epidemiológicos en Oriente Medio se desprende que la enfermedad en la mayoría de países estudiados (Jordania, Líbano, Omán, Emiratos Árabes Unidos y Arabia Saudí) tienen prevalencias bajas que oscilan entre 4 y 25 casos por 100.000 con predominio femenino, con ratios mujer/hombre entre 0,8 en Omán y 4,3 en Arabia Saudí ([123](#)). Como excepciones a esta norma de bajas prevalencias destacan los casos de Irán, Kuwait y Turquía que poseen las cifras de prevalencia más altas del continente: en Estambul se han descrito prevalencias equiparables a otras capitales europeas (101.3/100.000 habitantes) y que doblan en prevalencia a la descrita en poblaciones rurales como Kandira (61 por 100.000), Geyve (41 por 100.000) y Erbaa (53 por 100.000). En Teherán,

capital de Irán, la prevalencia ha aumentado desde 51,9 por 100.000 habitantes en 2008 hasta 74,28 por 100.000 en 2011 y la incidencia anual ha crecido significativamente en las últimas dos décadas, desde 0,68 (1989) a 5,68 casos por 100.000 habitantes y año (2005). El número de mujeres afectas triplica al de los hombres. Algo similar está ocurriendo en otras localidades iraníes como Isfahan, donde en la última década la prevalencia ha crecido de 35,5 en 2006 a 85,8 por 100.000 habitantes en 2013, con una incidencia de 9,1 por 100.000 habitantes y año. En Kuwait un estudio de 2011 mostró una prevalencia de 85,05 por 100.000 y el primer estudio de prevalencia realizado en Catar ha mostrado una prevalencia de 64,57 por 100.000 habitantes en 2010 (123) (125).

ASIA ORIENTAL, SUDESTE ASIÁTICO Y SUR DE ASIA. El meta-análisis de 38 estudios llevados a cabo en Asia Oriental, Sudeste asiático y Sur de Asia ha arrojado una ratio mujer/varón global de 3,6: 1 aunque con grandes diferencias entre zonas y oscilando en un rango muy amplio, desde 0,7: 1 en India hasta 9:1 en China (124). La prevalencia media obtenida para el continente fue de 12,4 casos por 100.000 habitantes y de nuevo había grandes diferencias entre países (123). China, Corea, Hong Kong y Taiwan muestran cifras bajas de prevalencia. Cheng reportó una prevalencia de EM en Shangai (China) 1,39 por 100.000. Un estudio de ámbito nacional llevado a cabo en Corea usando varias bases de datos de los 38 principales hospitales del país ha mostrado una prevalencia de 3,5-3,6 casos por 100.000 habitantes. Hong Kong tiene prevalencias entre 0,77 y 4,8 por 100.000 y en Taiwan la prevalencia ha aumentado en las últimas décadas entre 0,84 en 1975, 1,9 en 1999 y 2,96 por 100.000 habitantes en 2005. El Sudeste Asiático es un área de baja prevalencia de EM, en torno a 2 casos por 100.000 habitantes en los escasos estudios realizados en Bangkok (Tailandia) y Malasia. El Sur de Asia se caracteriza por la escasez de estudios de calidad y las prevalencias bajas (de 1,33 por 100.000 a 8,35 por 100.000

en los últimos 30 años en India). Los datos recabados en Japón, por el contrario, son de gran calidad y provienen de registros nacionales seriados llevados a cabo entre 1972 y 2015 por el *Japanese National Registry*; demuestran un aumento progresivo y constatado de la prevalencia de EM en la última década; por ejemplo, de 7,7 en 2003 en Tokachi (provincia de Hokkaido, norte de Japón) hasta 13,1 en 2006 y 16,2 por 100.000 habitantes en 2011 respectivamente. Además se constata un aumento de la ratio mujer/varón a lo largo de 50 años, de 1:1 en 1955 a 3,38:1 en 2011.

Como resumen de la geoepidemiología de la EM en Asia podemos decir que en la mayoría de los países del continente la prevalencia de EM es baja y varía mucho entre países. Los estudios epidemiológicos en China e India son escasos y probablemente infraestiman la prevalencia real. La prevalencia media en el continente de 12,5 por 100.000 habitantes, menor que en Occidente, excepto en algunos países como Irán, Japón y Turquía en los que sí existe un aumento sostenido de la prevalencia e incidencia de la enfermedad. También en consonancia con la tendencia global la ratio de género esta aumentando a favor de las mujeres. Los escasos estudios de ámbito nacional y la baja dotación de medios diagnósticos en muchas zonas influyen con toda probabilidad en las bajas prevalencias comunicadas, así como factores genéticos, raciales y ambientales.

6. EPIDEMIOLOGIA DE LA EM EN AFRICA

Los estudios epidemiológicos realizados en África son escasísimos; solo dos han cumplido los estándares de calidad requeridos para su análisis en revisiones sistemáticas, ambos conducidos en Sudáfrica por Rosman et al. (1985) y Bhigjee et al. (2007). El primero arrojó una incidencia cruda de 1,6 por 100.000 habitantes y año entre 1984 y 1985. El segundo, más reciente, realizado en la provincia de KwaZulu-Natal analizó tasas de prevalencia ajustadas a edad que eran de hasta 25,63 por 100.000 habitantes en blancos y tan bajas como 0,23 por 100.000 en negros

(126). Los países del norte de África arrojan prevalencias algo mayores, pero aun por debajo de los 60 casos por 100.000, como el estudio procedente de Libia, en 1985, con una prevalencia cruda de 4 casos por 100.000 y ajustada a edad de 5,9 por 100.000 (123).

Según datos de GBD 2016, África presenta las cifras de prevalencia de EM más bajas del mundo con prevalencias estandarizadas de 2,8 casos/100.000 habitantes en el África subsahariana central y de 3,3 casos /100.000 en los países del este del África subsahariana (101).

Africa es el continente en que menos se ha estudiado la epidemiología de la EM y sus cifras de prevalencia son las más bajas reportadas en el mundo

7. EPIDEMIOLOGIA DE LA EM EN AMERICA

AMERICA LATINA. Latinoamérica se extiende entre la latitud 32°N (en la frontera de Estados Unidos con México) y los 56° S en la Patagonia (sur de Chile y Argentina). Su masa continental incluye 17 países con una población de más de 550 millones de habitantes caracterizados por una gran complejidad genética y étnica. La combinación de amerindios nativos, europeos y negros africanos ha resultado en un amplio abanico étnico en el que predominan los mestizos. Una observación común es la ausencia de EM en los amerindios puros (127). Tradicionalmente América Latina se ha considerado una zona de muy bajo riesgo de esclerosis múltiple lo que se ha atribuido tanto a su ubicación geográfica -en gran parte tropical y subtropical- como a la protección que le otorgan a su población sus raíces genéticas amerindias. El interés por la epidemiología de la enfermedad en esta región ha crecido sustancialmente en las dos últimas décadas y paralelamente se han multiplicado el número de estudios epidemiológicos en diversas regiones y países. Entidades científicas

como LACTRIMS (Latin American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) y GEEMAL (Grupo Colaborativo Multicéntrico para el Estudio de la Esclerosis Múltiple en América Latina y el Caribe) han contribuido a dinamizar y canalizar el interés en esta disciplina.

Las más recientes revisiones sistemáticas arrojan cifras de prevalencia entre 0,83 y 38,2 casos por 100.000 habitantes en 2017 (128). Negrotto et al. resumen los estudios disponibles que en su mayoría arrojan prevalencias entre 5 y 15 casos por 100.000 (129). Se ha descrito asociación entre prevalencia y latitud si bien no tan acentuada como el que existe en Norteamérica y Europa (0,33 por 100.000 por grado de latitud en Sudamérica frente a 1,29 por 100.000 por grado de latitud en Norteamérica y Europa) (130).

Varios estudios repetidos años después en la misma población han mostrado aumento de la prevalencia con el tiempo: en Méjico ha aumentado en los últimos años de 1,6 a 12 pacientes por 100.000 habitantes (131) y en Buenos Aires entre 1992 y 2013 la prevalencia ha crecido entre 14 y 38 casos por 100.000 habitantes, con una incidencia anual de 3 casos nuevos por 100.000 habitantes y año (132). El aumento de casos incidentes ha ocurrido sobre todo a expensas de las mujeres (de 1 a 4,9 casos nuevos por 100.000/año entre 1992 y 2013) mientras en varones la incidencia ha permanecido estable (de 1,4 a 1,8 por 100.000/año) (133).

Las incidencias se han estudiado menos que las prevalencias en Sudamérica, pero se han comunicado cifras de 0,3/100.000/año en Panamá, 3/100.000/año en Colombia y 5/100.000/año en Puerto Rico (129).

CANADÁ. Canadá es una de las naciones con mayor prevalencia de EM en el mundo aunque con claras variaciones regionales. En 2001 con datos procedentes del *Canadian Community Health Survey* basada en información aportada por la población mediante cuestionarios de salud se estimó una prevalencia nacional media de EM en Canadá de 240 por 100.000 (134). Canadá es una de las regiones del mundo más y mejor estudiadas en lo referente a la epidemiología de la EM y posee un sistema nacional de salud de cobertura universal cuyos registros administrativos han aportado datos fiables de prevalencia muy alta en sus provincias y que han ido aumentando década a década. Como ejemplo, varios estudios han analizado secuencialmente la prevalencia en la misma región y con la misma metodología: en Saskatoon la prevalencia aumentó de 111 por 100.000 en 1997 a 298 en 2005 (135) y a 313 en 2015 (136); en Alberta de 263 en 1994 a 332 en 2000 (137), en Manitoba aumentó de 189 en 1994 a 272 por 100.000 en 2000 (134) y de 79 a 180 entre 1991 y 2008 en British Columbia (138).

Los estudios individuales llevados a cabo en las diferentes provincias han comunicado cifras de prevalencias ajustadas por edad de 358 en Alberta en 2004 (139), 226 en Manitoba en 2006 (140), 180 en British Columbia en 2008 (138), 267 en Nueva Escocia en 2010 (141), 313 en Saskatchewan en 2013 (136) y 261 por 100.000 en Ontario también en 2013 (64).

La incidencia media en los distintos estudios es asimismo alta y si bien durante todo el siglo XX venía aumentando progresivamente, en las últimas dos décadas parece haberse se ha estabilizado; 16,5 casos por 100.000/año entre 2001 y 2013 en Saskatchewan (136), 11,4 casos por 100.000/año entre 1998 y 2006 en Manitoba (140), 9,7 casos por 100.000/año entre 1995 y 2010 en Nueva Escocia (141), 7,8 casos por

100.000/año entre 1996 y 2008 en British Columbia (138) y 15,8 casos por 100.000/año en Ontario entre 1996 y 2013. (64).

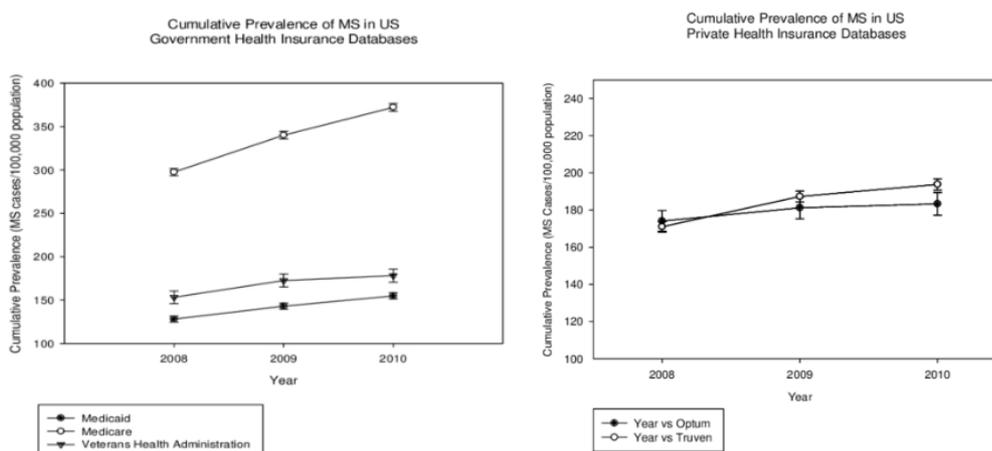
Por otro lado, la edad pico de los casos prevalentes ha aumentado de media unos diez años a lo largo de las últimas décadas más en mujeres, lo que apoya el papel que tienen la mejora en la supervivencia en los enfermos de EM, que se ha cuantificado en una reducción de la mortalidad por EM de un 33% entre 1996 y 2013 en Ontario (64).

El estudio de Orton et al. sobre la cohorte de pacientes del “Canadian Collaborative Project on Genetic Susceptibility to Multiple Sclerosis” (142) mostró un incremento progresivo de la ratio de género por año de nacimiento a los largo de 50 años, entre 1931 y 1980, hasta alcanzar cifras de 3,2 mujeres por varón; estudios posteriores a esa fecha han comunicado una estabilización de la ratio de género en Canadá en los últimos años en torno a 2,5:1 (64).

ESTADOS UNIDOS. En el condado de Olmsted County del estado de Minnesota se han venido recogiendo regular y rigurosamente datos epidemiológicos sobre la enfermedad durante casi cien años en el seno del *Rochester Epidemiology Program Project* de la Clínica Mayo. Para entrar en el registro se requiere haber residido en el condado durante un periodo mínimo de un año previo al diagnóstico de la enfermedad (de esta manera se elimina el sesgo que pudiera inducir la inclusión de aquellas personas que acuden buscando asistencia médica especializada en un centro de renombre en el campo de la EM). La prevalencia cruda a 1 de diciembre de 2000 fue 177 por 100.000 habitantes y la incidencia media del periodo 1985 - 2000 fue 7,5 por 100.000 habitantes y año (143). Esta es el único estudio de incidencia de base poblacional disponible en Estados Unidos hasta la fecha. Fuera de este proyecto y de el Departamento de Veteranos la

información epidemiológica sobre EM en Estados Unidos venía siendo escasa y carente de homogeneidad metodológica.

Recientemente se han desarrollado y validado algoritmos que combinan información sanitaria procedente de múltiples bases de datos públicas, privadas y militares, para obtener cifras representativas de frecuencia de diferentes problemas de salud (78). Mediante esta metodología y en el seno del *Global Burden Disease Study* se ha reportado en EEUU la prevalencia de EM más alta del mundo: 309,2/100.000 par el año 2010, siendo la ratio de género 2,8:1 y mostrando sinificativo gradiente latitudinal. El pico edad de los casos prevalentes era entre 55 a 65 años (80).



Gráfica 5: Prevalencia acumulada en las bases de datos de EE.UU. públicas y privadas. Tomado de (80)

Norteamérica es actualmente el área geográfica que reporta las prevalencias de EM más altas del mundo, de acuerdo con la observación que relaciona el nivel socioeconómico de los países con las tasas de enfermedad. Estados Unidos, dada su enorme población y las características de su atención sanitaria, disponía hasta la fecha de escasos estudios epidemiológicos en el campo de la EM, excluidas los registros de la Clínica Mayo y del Departamento de Veteranos. Mediante

el desarrollo de algoritmos que combinan información de múltiples bases de datos (públicas, privadas y militares) se ha reportado en EEUU la prevalencia más alta del mundo, 309,2/100.000 para el año 2010, siendo la ratio de género 2,8:1 y mostrando significativo gradiente latitudinal. Canadá ha venido comunicando prevalencias muy altas de EM y en aumento progresivo; la incidencia sin embargo se ha estabilizado en los últimos veinte años. Mantiene ratios de género en torno a 2,5:1 y la mortalidad en los enfermos de EM se ha reducido en torno a un 30%. Es destacable la baja prevalencia de EM en los primeros pobladores por un factor de protección genético. En Latinoamérica las prevalencias están en el rango bajo, aunque en aumento (1,5 a 30 casos por 100.000 habitantes) y muestran distribución latitudinal y un predominio femenino creciente. Es destacable la baja frecuencia de enfermedad en las poblaciones indígenas.

8 EPIDEMIOLOGIA DE LA EM EN OCEANIA

AUSTRALIA. Australia ha constituido un área arquetípica para el estudio del gradiente latitudinal de EM dada su buena cobertura sanitaria y la homogeneidad étnica de su población. Sus ancestros europeos, básicamente holandeses y británicos desde el asentamiento de los primeros colonos y la política de inmigración asistida llevada a cabo por su gobierno tras la Segunda Guerra Mundial (1945-1985) han favorecido una población mayoritariamente caucásica.

La primera revisión sistemática de la epidemiología de la EM en Australia fue llevada a cabo en 1961 por McCall et al. evaluando la prevalencia en tres ciudades representativas de distintas regiones del país: Hobart en Tasmania, Perth en Western Australia y Newcastle en Nueva Gales del Sur. La prevalencia en Hobart duplicaba la de las otras dos ciudades y fue una de las primeras pruebas a favor de la existencia en Australia del gradiente latitudinal de la enfermedad ([144](#)).

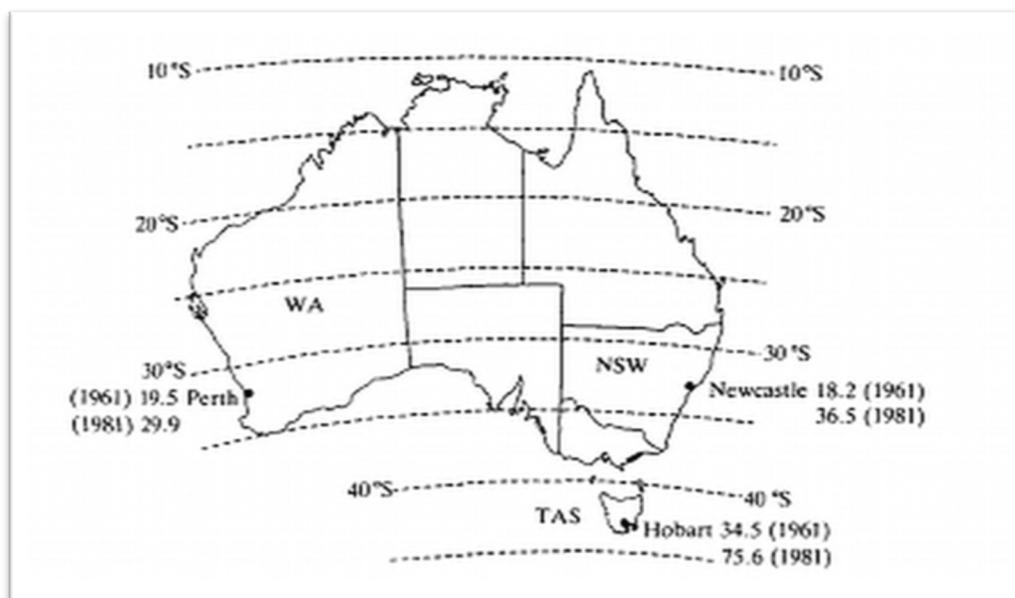


Fig 12: Prevalencia de EM en Australia: Hobart, Perth y Newcastle, 1961 y 1981 (145).

Veinte años más tarde, en 1881, Hammond el at. establecía que la prevalencia en Hobart continuaba siendo la más alta y que en las tres ciudades las cifras se habían casi duplicado en veinte años (145). Dos estudios más han constatado que las cifras de incidencia y prevalencia continúan aumentando en Newcastle (146) (147). En 2011 Simpson publicaba cifras también en crecimiento sostenido en Hobart (prevalencia de hasta 99,6 por 100.000 habitantes), un aumento solo en parte explicable por la mayor supervivencia y que ha ocurrido eminentemente a expensas de la mayor incidencia de EM en mujeres jóvenes (148). Un reciente análisis de Ribbons en Newcastle arroja una prevalencia de 124,2 casos por 100.000 (147).

NUEVA ZELANDA. En Nueva Zelanda el gradiente latitudinal fue descrito por Skegg en 1981 con prevalencias 2,9 veces mayores en latitudes más cercanas al ecuador (149). Taylor en 2006 describe que la magnitud del gradiente se ha mantenido estable a lo largo de estos 25 años y reporta una prevalencia ajustada por edad y sexo de 73,1 por 0.000 habitantes para todo el territorio de Nueva Zelanda, que

oscila entre 47,6 y 134,2 por 100.000 habitantes según las regiones (150). En todos los estudios llevados a cabo en Nueva Zelanda las mujeres han mostrado prevalencias 2,5 a 3 veces superiores a los hombres (1968-2001) (151). La prevalencia ajustada a edad según origen étnico es mayor para los sujetos de origen europeo 101,9 por 100.000 mientras que la más baja la ostentan los maoríes (24,2 por 100.000) (126).

Numerosos estudios epidemiológicos realizados en **Australia y Nueva Zelanda** las describen como regiones de alta prevalencia de EM siguiendo un robusto gradiente latitudinal de prevalencia e incidencia. Estudios longitudinales realizados al cabo de 50 años en Hobart y Newcastle demostraron el drástico aumento de prevalencia e incidencia a instancias eminentemente del género femenino. Los fenotipos de la enfermedad en Australia y Nueva Zelanda no difieren de los hallados en otros de países de origen étnico europeo y la baja prevalencia en maoríes está mediada un factor de protección genético. Al contrario que Australasia (Australia y Nueva Zelanda), las regiones de **Melanesia, Micronesia y Polinesia** están entre las regiones que comunican prevalencias más bajas del mundo (2 por 100.000)

9. EPIDEMIOLOGIA DE EM EN EUROPA

Se estima que en Europa hay actualmente un millón de pEM y que la prevalencia de EM ha aumentado un 35% desde 2017 (152). Hay 19 registros europeos de EM en la actualidad, uno de ellos multinacional, el MSBase (77).

PAISES ESCANDINAVOS. Los países escandinavos son una de las áreas del mundo más estudiadas desde el punto de vista de la geoepidemiología de la enfermedad. Dinamarca, Suecia y Noruega disponen de sendos Registros nacionales de EM, siendo el danés (*Danish National Hospital Register*) el más antiguo (1956) junto al de

Gotemburgo, Suecia (1962) y algo más reciente el de Noruega. La prevalencia estimada a nivel nacional en Noruega es de 203 casos por 100.000 habitantes en 2012 (153) y la prevalencia en mujeres duplica a la obtenida en varones (154). En Dinamarca, los datos más recientes arrojan una cifra de prevalencia de 284 casos por 100.000 en 2020 (155). Varios estudios han mostrado un incremento en la incidencia: en Dinamarca el período 1960-1990 ha aumentado desde 3,59 hasta 4,99 casos por 100.000 habitantes/año (75) y posteriormente hasta 11,46 casos por 100.000 habitantes/año en 2020 (155). (119). En el registro danés la incidencia se ha duplicado en mujeres desde 5,91 hasta 12,33 en los últimos 60 años, con solo un discreto aumento en varones desde 4,52 hasta 6,08 nuevos casos al año por 1000.000 habitantes en varones (104) y edad de inicio de la enfermedad más tardía en mujeres. Los registros danés y noruego de EM han constatado asimismo, una reducción de la mortalidad y la mejora en la supervivencia en la población de pEM a lo largo de las últimas seis décadas (62) (63).

ISLAS BRITÁNICAS. Algunas de las cifras de prevalencia de EM más altas reportadas en el mundo son las procedentes de las islas Orcadas, en el norte de Escocia (prevalencia 410 casos por 100.000 habitantes en 2009(154)). En el resto de Escocia las cifras también son altas, 229 por 100.000 en Aberdeen y 295 por 100.000 en Shetland. En las tres localidades, que en la actualidad tienen una prevalencia combinada estandarizada de 248 casos por 100.000, la incidencia ha crecido en los últimos 30 años y la ratio de género es de 2,5 (103). También una de las incidencias más altas comunicadas en el mundo provienen de Escocia, 12,2 por 100.000 al año en la región de Lothian, cercana a Edimburgo (98). En otras regiones se han comunicado cifras no tan altas, como 9,7 en Inglaterra y 6,9 en la isla de Man, en el mar de Irlanda (154). Cifras procedentes del Norte y Noreste de Irlanda han mostrado un aumento en la prevalencia desde 138 por 100.000 en los años 80 hasta 200,5 por 100.000 in 2004 (103), así como en el estudio de

Visser et al. en las islas Orcadas (156). En Reino Unido se dispone también de datos a nivel nacional entre 1990 y 2010 procedentes del General Practice Research Database con prevalencia 203,4 por 100.000, incidencia anual 9,64 por 100.000 y ratio de género 2,4 (156).

CENTRO Y SUDESTE DE EUROPA. En Lorraine, Francia, un estudio reciente ha calculado la prevalencia mediante el método de captura-recaptura obteniendo una prevalencia estimada de 188,2 por 100.000 habitantes (157). También mediante el mismo método en Haute-Garonne la prevalencia estimada en 2005 fue de 127 por 100.000 (158). En octubre de 2004 la prevalencia ajustada a edad nacional de EM en Francia era de 94,7 por 100.000 y la incidencia de 7,5 casos por 100.000 habitantes y año, mientras en Bélgica, Alemania, Austria y otros países centroeuropeos se han reportado prevalencias entre 90 y 120 casos por 100.000 habitantes (98). La incidencia en los Países Bajos de de 9 (2007-2008)(159). En el sudeste europeo estudios puntuales realizados en Albania y Kosovo mostraron prevalencia muy bajas (0,3 y 19,6 casos por 100.000 habitantes/año) y algo más altas en Turquía (entre 41 y 61)(154). Croacia y Serbia muestran prevalencias entre 50 y 60 casos por 100.000 habitantes, mientras Eslovenia alcanza cifras de 150 por 100.000 (103).

EUROPA DE ESTE. En Rusia la prevalencia de EM varía entre 30 y 80 casos por 100.000, constituyendo una región de riesgo medio de EM (160). Las cifras más bajas provienen de las regiones más al este de Rusia, caracterizadas por una baja densidad de población y mayor representación de pobladores de origen asiático. Estas regiones son, junto a Siberia, las que mayores incrementos de prevalencia están mostrando cuando se repiten los estudios epidemiológicos (161). Recientes estimaciones de incidencia aportan cifras de 2,8 en Yaroslavl, 2,6 en Moscú, 2,1 en Voronezh, 2,0 en Kostroma y 1,9 en Orel y Nizhniy (161).

EUROPA MEDITERRÁNEA. De los países de nuestro entorno en la Europa mediterránea, es en Italia donde se han llevado a cabo más estudios epidemiológicos de EM, observándose que la prevalencia e incidencia en Sicilia y Cerdeña, las dos mayores islas italianas, superan con mucho a la del resto de Italia y alcanzan cifras comparables a las de los países de la zona norte del continente europeo. En Catania (Sicilia) se ha constatado el aumento de incidencia en la última década hasta una cifra de 7 casos nuevos por 100.000 habitantes/año (8,4 para mujeres y 5,3 para hombres). También en Sicilia, en Caltanissetta hay una prevalencia de 165,8 por 100.000 y una incidencia de 9,2 por 100.000 habitantes/año. En la provincia de Nuoro (Cerdeña) se han comunicado prevalencias de hasta 151,9 por 100.000 en 1994. En la isla de Malta, vecina geográficamente a Sicilia, los habitantes no nacidos en Malta y que proceden mayoritariamente del norte de Europa han mostrado cifras de prevalencia 10 veces superiores a los residentes nacidos en Malta enfatizando la posibilidad de un factor genético protector en los antiguos habitantes del archipiélago (103). En la Italia continental también se han comunicado frecuencias elevadas, como en Ferrara, con cifras de prevalencia de 120,9 por 100.000 en 2007, en Lazio con 130,5 por 100.000 en 2011(162) y en Verona en con 106,6 por 100.000 en 2013 (98).

Dentro de Europa, los países escandinavos (**Dinamarca, Suecia, Noruega**) y **Reino Unido** conforman regiones de muy alto riesgo de sufrir EM, con estimaciones de 200 o más casos de EM por cada 100 000 habitantes. De ellos provienen los registros de casos más antiguos y fidedignos en EM y en el **centro y sudeste de Europa** se vienen reportando prevalencias entre 90 y 120 casos por 100.000 habitantes (riesgo alto). En **Rusia** la prevalencia de EM varía entre 30 y 80 casos por 100.000 y constituye una región de riesgo medio de EM. Se estima que en Europa hay actualmente un millón de pEM, con una distribución desigual entre países: la carga de la esclerosis múltiple es mayor

en las regiones con el nivel socioeconómico más alto. Este aumento de las estimaciones de prevalencia de la esclerosis múltiple en países de altos ingresos refleja por un lado una mejor supervivencia y por otro lado un diagnóstico más temprano gracias entre otros factores a la amplia disponibilidad de neuroimagen. En todos los estudios la prevalencia en mujeres duplica a la obtenida en varones. La incidencia de la esclerosis múltiple también ha aumentado en Europa en las últimas cuatro o cinco décadas.

10 EPIDEMIOLOGIA DE LA EM EN ESPAÑA

En España se vienen realizando estudios epidemiológicos de EM desde 1968 (163), con mayor intensidad a partir de los años 80, habiéndose comunicado desde entonces 44 estudios que podemos agrupar en tres épocas: en la década de los 80 las prevalencias oscilan entre 5 y 23 casos por 100.000 habitantes, en los años 90 entre 32 a 65 casos por 100.000 habitantes y a partir del 2000 entre 80 y 180 casos por 100.000. Los estudios de los años 80 muy probablemente infraestimaban la prevalencia real de EM por la ausencia de métodos diagnósticos útiles (época pre-resonancia magnética) y por una deficiente identificación de casos. En España, en esta década se reportaban prevalencias entre 5 y 23 casos por 100.000 habitantes, mientras en el resto de la Europa mediterránea ya se estaban comunicando cifras en torno a 50 casos por 100.000 habitante (164, 165). Ante dichas discrepancias, en 1989 se estableció un protocolo para los estudios epidemiológicos de EM impulsado por el grupo de enfermedades desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología (SEN) (71). En adelante se realizaron estudios de base poblacional combinando diferentes fuentes de información que analizaban poblaciones más reducidas (30.000 a 60.000 habitantes), estables, sin grandes migraciones y con buena cobertura sanitaria. El protocolo fue validado por dos estudios llevados a cabo en paralelo (166, 167) y sucesivamente empezaron a

publicarse cifras de prevalencia de 53 por 100.000 en Vélez-Málaga (166), 58 por 100.000 en Vic (Osona) (167) y en Calatayud (168) y 56 por 100.000 en Segovia (169), colocando a España en la franja de prevalencias medias de EM (50-100), más cercanas a las cifras publicadas en ese momento en el sur de Italia.

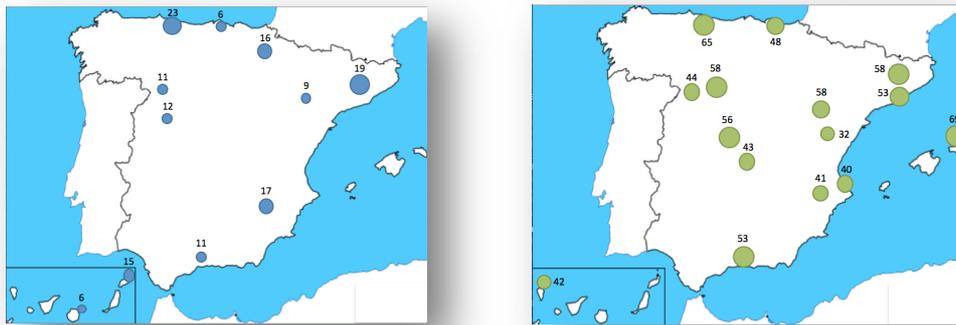


Figura 14: Estudios de prevalencia en España en la década de los 80 (azul) y los 90 (170) (170). Casos por 100.000 habitantes

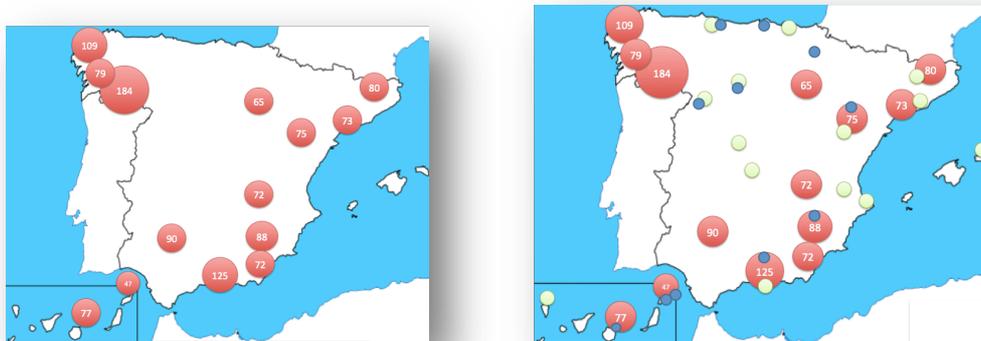


Figura 15: Estudios de prevalencia en España en la década de los 80 (azul), 90 (170) y a partir de 2002 (rojo). Casos por 100.000 habitantes

Lugar	Autor	Año	Prevalencia ¹	Incidencia ²
Cataluña	Oliveras (163)	1968	6	-
Las Palmas	Sosa (171)	1983	6	0.6
Cantabria	Miró (171)	1984	6	1.2
Málaga	Fernández (166)	1986	11	2.1
Aragón	Barduzal(172)	1987	9	0.7
Salamanca	Ruiz-Ezquerro (173)	1988	11	1.4
Zamora	Ruiz-Ezquerro (174)	1988	12	1.4
Alcoy	Matías-Guiu (175)	1988	17	2.9
Osona	Bufill (176)	1988	19	-
Lanzarote	García (177)	1989	15	-
Navarra	Antón (178)	1991	16	0.5
Vélez-Málaga	Fernández (179)	1994	53	-
Gijón	Uría(180)	1994	65	3.7
Osona	Bufill (167)	1995	58	-
Calatayud	Pina [(168)	1995	58	2,6
Segovia	Pérez Sempere (169)	1995	56	3.2
Teruel	Modrego(181)	1997	32	2.2
Costa Ponent	Callén(182)	1997	48	2,9
Alcoy	Mallada(183, 184)	1997	41	2.8
Móstoles	Benito León (185)	1998	43	3.8
Valladolid	Tola(186)	1998	58	-
Zamora	Ruiz Ezquerro (174)	1999	44	2.8
Marina Alta	García Gallego (187)	2001	40	-
Vizcaya	Antigüedad (188)	2001	48	2.8
Menorca	Casquero (189)	2001	69	3.4
La Palma	Hernández (190)	2001	42	2.3
Costa Ponent	Moral(191)	2001	54	3,0

Tabla 10: Estudios de prevalencia y de incidencia en España publicados en la década de los 80 y 90

1. Casos por 100.000 habitantes. 2. Casos por 100.000 habitantes/año

Desde el año 2002 se han publicado 16 estudios, la mayoría de ellos comunicando prevalencias por encima de los 80 casos por 100.000 habitantes (tabla 11). En cuatro de ellos se han superado los 100 casos por 100.000 habitantes. Los tres estudios gallegos, con prevalencias de 109/100.000 en Ferrol, 152 en Santiago de Compostela y 184/100.000 en Ourense, suponen las cifras más altas de prevalencia de EM descritas hasta el momento en la península, lo que podría estar en relación con su localización septentrional.

El estudio de Fernández et al. en Málaga (2008) ha usado una metodología diferente a la empleada por el resto de los estudios españoles: la de captura-recaptura. La estimación de prevalencias mediante la técnica de marcaje-recaptura procede de la ecología y su objetivo es realizar estimaciones del número de casos presentes en un momento dado en una población cuando la cuantificación o contaje directo de casos no son posibles. Las cifras que arroja son estimaciones de las cifras de prevalencia, alcanzan rangos más altos y nos son directamente comparables con las medidas de prevalencia crudas. Dicho estudio ha estimado una prevalencia de 125 casos por 100.000 habitantes (192) y la cifra es similar a la encontrada mediante el mismo método en el realizado por Sagnes-Raffy en 2010 en el sur de Francia (158).

Lugar	Autor	Fecha ^a	Prevalenci ¹	Incidencia ²
Las Palmas	Aladro (193)	2002	78	4,1
S. de Compostela	Ares (194)	2003	79	5,3
Bajo Aragón	Modrego (195)	2003	75	4,6
Lanzarote	Hernández Ramos(196)	2004	47	2,2-4,6
Málaga	Fernández (197)	2008	125 (CR)	-
Albacete	Fernández-Díaz (198)	2009	73	-
Osona	Otero (199)	2009	80	-
Sevilla	Izquierdo (200)	2011	90	4,6
La Rioja	Bártulos-Iglesias (201)	2011	65	3,5
Murcia área III	Candeliere (170)	2010	72	-
Gerona	Otero (202)	2013	-	3,6
Tarragona	Battle Nadal (203)	2014	73	-
Murcia área I	Carreón (204)	2014	88	5,8
Ferrol	Llaneza (205)	2015	110	5,5
Santiago de Compostela	(206)	2015	152	8
Ourense	Fraga (207, 208)	2016	184	7,8

Tabla 11: Estudios de incidencia y de prevalencia en España desde 2002 hasta la actualidad. ^a Fecha de prevalencia.

1. Casos por 100.000 habitantes. 2. Casos por 100.000 habitantes/año. 3. Ratio de género: mujeres: hombres.

CR: metodología de captura-recaptura

Como también ha ocurrido en el resto del mundo, la ratio de género ha crecido en España a favor del género femenino. Fernández et al en Málaga describe una ratio de 1,3:1 para los pacientes nacidos entre 1930-39 que aumenta a 2:1 para los nacidos en 1990-99 (197). En el estudio prospectivo realizado por Izquierdo et al en Sevilla a lo largo de 20 años la razón mujer-hombre crece cada quinquenio entre 1:1 en el primero hasta 4:1 en el último (200). La cifras más elevadas de ratio de

género han sido las descritas en Sevilla (2,5:1), Murcia (2,6:1) y Las Palmas (3:1) ([170](#), [193](#), [200](#), [209](#)).

La incidencia de EM en España se ha estudiado menos que la prevalencia y en muchos casos se ha obtenido de forma retrospectiva a partir de estudios transversales de prevalencia. Revisaremos los estudios diseñados específicamente para determinar de forma prospectiva la incidencia, pues recogen con mayor fidelidad el momento de inicio de la enfermedad y así miden mejor el riesgo de enfermar. La media de las incidencias de los ocho estudios prospectivos es de 4,2 casos anuales por 100.000 habitantes. El primer estudio prospectivo de incidencia es el llevado a cabo en Alcoy (Alicante) por Mallada et al. y comunica una incidencia media de 2,8 nuevos casos anuales por 100.000 habitantes a lo largo de 12 años de seguimiento ([184](#)). Izquierdo et al. en Sevilla, ha estudiado prospectivamente la incidencia a lo largo de 20 años entre 1991 y 2011 (es el estudio de incidencia de mayor duración en España), obteniendo una incidencia promedio de 4,6 casos nuevos por 100.000 habitantes y año. En él la incidencia se dobló en mujeres (desde 4,3 entre los años 1991-2000 hasta 8,8 casos nuevos por 100.000 habitantes/año entre 2001-2010) mientras se mantuvo estable en varones durante los 20 años ([200](#)). El estudio de incidencia realizado por Otero et al. en la provincia de Gerona introduce el concepto de "incidencia ajustada al inicio de la enfermedad" frente al más común de "incidencia ajustada al diagnóstico" ([202](#)): cuando se considera el momento de inicio de los síntomas, la incidencia refleja más fielmente el riesgo de enfermar de una población. El estudio de incidencia más reciente es el llevado a cabo por Llaneza et al. en Ferrol con una incidencia promedio de 5,5 entre los años 2001 y 2015 ([205](#)).

Lugar	Autor	Periodo	Duración (115)	Incidencia (1)
Alcoy	Mallada (184)	1986-1997	12	2,8 (2,05-3,77)
Vizcaya	Antigüedad (188)	1987-1999	12	2,8 (1,99-3,53)
Las Palmas	Aladro (193)	1998-2002	5	4,1 (2,4-6,6)
S. de Compostela	Ares (194)	1998-2003	5	5,3 (3,19-7,46)
Bajo Aragón	Modrego (195)	1994-2002	9	4,6 (2,8-6,5)
Sevilla	Izquierdo (200)	1991-2011	20	4,6 (4,1-5,1)
Gerona	Otero (202)	2009-2013	5	3,6 (2,4-5,3)
Ferrol	Llaneza (205)	2001-2015	15	5,5 (5,46-5,54)

Tabla 12: Estudios prospectivos de incidencia en España. 1: Casos por 100.000 habitantes/año

En Cataluña desde 2010 y de acuerdo con los requisitos vigentes aplicables a un sistema de vigilancia epidemiológica se ha puesto en funcionamiento un registro prospectivo multicéntrico que ha identificado y seguido prospectivamente pacientes de la provincia de Girona a partir del primer síntoma sugestivo de la enfermedad (síndrome desmielinizante aislado) hasta alcanzar el diagnóstico de EM, obteniendo una incidencia para el año 2009 de 3,6 casos nuevos por 100.000 habitantes/año (202). Experiencias como la del Registro epidemiológico de EM de Cataluña (Epidemcat) (76) pueden servir de modelo para la creación de un registro nacional prospectivo en España.

Un buen número de estudios epidemiológicos llevados a cabo en España confirman que nuestro país es una región de prevalencia media-alta de EM. La prevalencia ha crecido de manera paulatina en las últimas décadas eminentemente a expensas de más casos en mujeres.

RESUMEN DE LA EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL DE EM

La prevalencia mundial de EM viene creciendo a lo largo de las últimas décadas y lo hace según un patrón latitudinal; a ello han contribuido en parte las mejoras en el diagnóstico y los cuidados. En los países desarrollados del hemisferio norte predominan los fenómenos del adelanto del diagnóstico por la mayor sensibilidad de los criterios diagnósticos y del aumento de la supervivencia, por las mejoras sanitarias y el TME temprano; el de las mejoras diagnósticas por mayor sensibilización hacia el diagnóstico de EM y mayor disponibilidad de RMN predomina en los países en vías de desarrollo y en el hemisferio sur. Por otro lado, también hay una asociación positiva entre prevalencia y origen caucásico con ancestro noreuropeo, mientras las cifras de prevalencia más bajas se dan en sujetos negros africano, siendo excepcional la EM en etnias como turcomanos, uzbekos, kazajos, siberianos, amerindios, chinos, negros africanos y maoríes. En Estados Unidos, Canadá, Islas británicas y Países Escandinavos se dan las prevalencias más altas del mundo. Áreas de prevalencias clásicamente medias (España, Italia, ...) se consideran en la actualidad regiones de alto riesgo, en torno a los 100 casos por 100.000 habitantes. Países del Medio Oriente como Irán o Turquía, o algunos países latinoamericanos están publicando cifras en el rango medio cuando previamente estaban en el rango bajo. La incidencia de EM está creciendo en el mundo, y lo hace fundamentalmente a expensas de nuevos casos en mujeres con formas recurrentes, mientras se mantiene relativamente estable en varones.

2. JUSTIFICACION, HIPÓTESIS y OBJETIVOS



2.1 JUSTIFICACION

La EM es el trastorno inflamatorio más común del SNC y la primera causa de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes. Se estima que en todo el mundo la padecen 2,8 millones de personas (2). Sobre el estudio de la epidemiología de la EM radica gran parte del conocimiento actual de la enfermedad, mediante la formulación de hipótesis patogénicas que luego se han confirmado (como la relación patogénica del déficit de exposición solar y el déficit de vitamina D con la EM).

La prevalencia de la EM viene aumentando progresivamente en las últimas décadas. España ha mostrado clásicamente prevalencias en el rango medio, pero varios estudios recientes están comunicando prevalencias por encima de los 100 casos por 100.000 habitantes que nos sitúan en una zona de riesgo alto de EM. Los estudios epidemiológicos de las última 6 décadas vienen revelando otras tendencias de la epidemiología mundial de EM: el aumento de la prevalencia de la enfermedad es más evidente en países desarrollados y parece ocurrir en gran parte a expensas de la mejora en la supervivencia de los pEM. El aumento de la incidencia de la enfermedad es el factor que subyace al aumento de la prevalencia en los países en vías de desarrollo. Tanto la ratio de prevalencia como de incidencia crecen a favor de las mujeres y también la proporción de las formas recurrentes de la enfermedad. La edad pico de los casos prevalentes se viene retrasando en las últimas décadas, lo que junto a

la mejora de la supervivencia condiciona que la población de pEM sea una población más envejecida.

Actualmente vivimos un panorama diagnóstico y terapéutico rápidamente cambiante en EM, caracterizado por la creciente disponibilidad de nuevos fármacos con marcado efecto sobre el curso de la enfermedad. De cara a una planificación sanitaria eficiente es necesario conocer y manejar cifras válidas de frecuencia a nivel local, así como datos sobre actividad de la enfermedad, situación funcional de los pEM y uso de TMEs.

2.2 HIPÓTESIS

La hipótesis de trabajo de este estudio sostiene que en nuestro entorno asistencial la prevalencia de EM y la ratio mujer/varón han seguido la tendencia mundial (aumento de la prevalencia e incidencia de EM con predominio femenino, crecimiento la proporción de las formas recurrentes de la enfermedad y mayor edad pico de los casos prevalentes).

2.3 OBJETIVOS PRIMARIOS

1. Conocer los datos de prevalencia, incidencia y Ratio de género de la EM en el municipio de San Vicente del Raspeig perteneciente al Departamento de Salud de Alicante de la Agencia Valenciana de Salud
2. Describir las características demográficas, el fenotipo clínico, el grado de discapacidad y el uso de TME.

2.4 OBJETIVOS SECUNDARIOS

3. Comprobar si las cifras de prevalencia de EM en San Vicente del Raspeig se encuentran en el rango de alto riesgo (>100 casos/100.000 habitantes).

4. Comprobar si otras tendencias en epidemiología mundial de EM se cumplen en nuestro medio
 - a. Aumento de la prevalencia de la enfermedad
 - b. Aumento de prevalencia de EM más pronunciado en mujeres que en varones
 - c. Ratio de género de predominio femenino
 - d. La ratio de género es más pronunciada con la edad
 - e. Aumento de incidencia en mujeres mayores de 40 años
 - f. Edad pico de caso prevalentes más tardío
 - g. Aumento de las formas recurrentes frente a las formas progresivas

3. PACIENTES Y MÉTODOS



3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se han llevado a cabo un estudio de diseño observacional transversal de prevalencia de EM en la localidad alicantina de San Vicente del Raspeig y un estudio longitudinal prospectivo de incidencia de EM a lo largo de 12 años en la misma localidad.

3.2 PERIDO TEMPORAL DEL ESTUDIO:

La búsqueda de casos del estudio de prevalencia se realizó a lo largo del año 2018 y se estableció como día de prevalencia el 31 de diciembre de 2018.

El estudio de incidencia se realizó entre 31 de diciembre de 2005 y 31 de diciembre de 2017. Cada caso fue seguido durante un periodo mínimo de un año, tiempo que permite confirmar el diagnóstico de EM y excluir diagnósticos alternativos.

3.3 AMBITO DEL ESTUDIO:

San Vicente del Raspeig es un municipio urbano situado en el noroeste del área metropolitana de Alicante, en la Comarca de L'Alacantí de la Comunidad Valenciana.

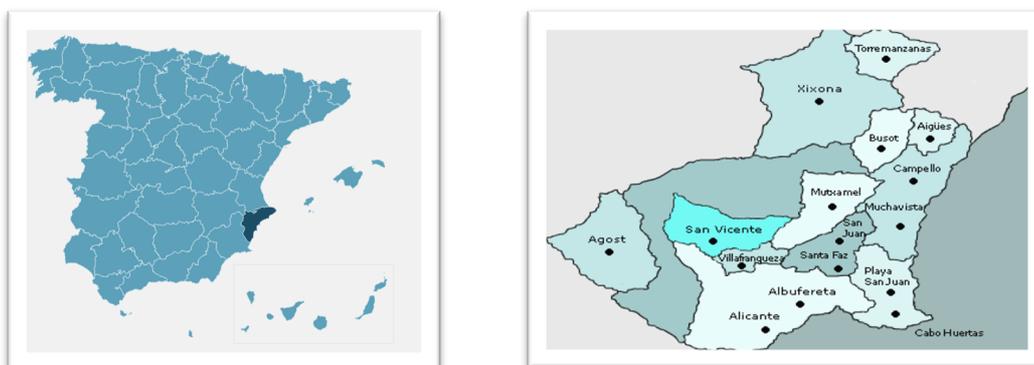


Figura 16 : Ubicación geográfica de la Provincia de Alicante y del municipio de SVR. Fuente: Wikipedia

Ocupa una superficie de 40,50 Km² y dista 6 km de la capital de provincia, Alicante. Los núcleos urbanos de Alicante y de San Vicente forman un continuo urbanizado y poseen buenas comunicaciones entre sí (autobús, TRAM y tren de cercanías). En su término municipal se encuentra el campus de la Universidad de Alicante (UA). La economía de San Vicente se basa, por un lado en la industria, con todo tipo de empresas acogidas en varios polígonos que hay en la localidad y por otro, en su faceta de ciudad residencial del área metropolitana de Alicante. Tiene una renta media bruta de 22.331 euros siendo la de España de 24.795 euros (210); tiene una tasa de actividad alta, del 64,7% (cociente entre la población activa y la población de 16 y más años), ocupando el duodécimo lugar en el informe *Indicadores Urbanos 2017* sobre datos INE 2016 de 126 ciudades españolas (211).



Gráfico 6: Tasas de actividad. Informe Indicadores urbanos 2017.
[www.ine.es/prensa/prensa.htm (23/09/19)]

Su latitud es 38°N y su altura sobre el nivel del mar es de 112 m. El clima es el típico del litoral mediterráneo. Aunque la provincia de Alicante es por su buena climatología un lugar de destino frecuente de turistas procedentes de países del Norte, el turismo suele elegir zonas más cercanas al mar. El término municipal limita al norte con Hoya de Alcoy y Xixona, al este con Alicante y Mutxamel y al sur y al oeste con la ciudad de Alicante.

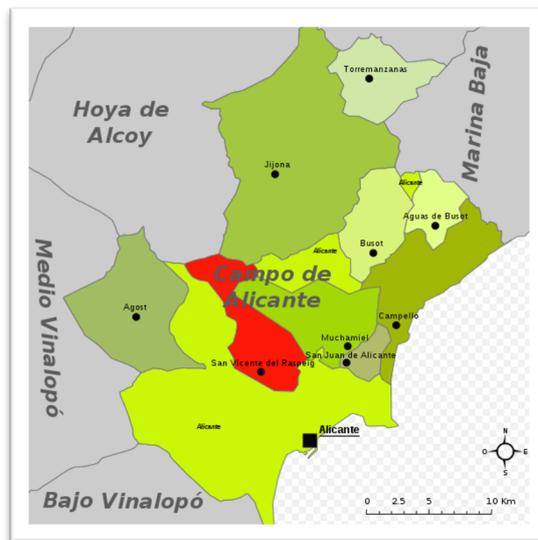


Figura 17: Comarca Campo de Alicante. (212)

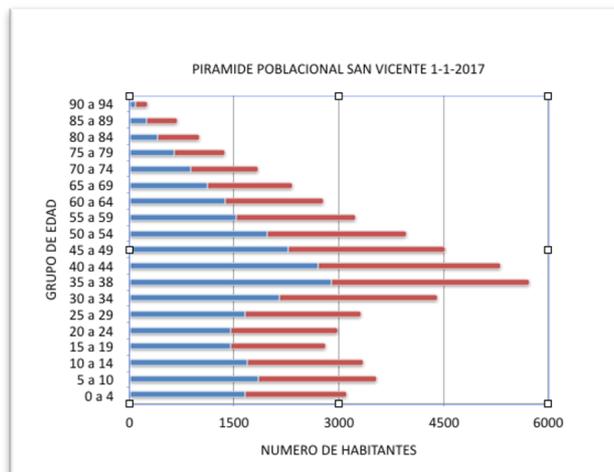


Gráfico 7: Pirámide poblacional San Vicente del Raspeig enero 2017. Azul: hombres. Rojo: mujeres.

Según datos del INE, a 1 de enero de 2017 la población total del municipio de San Vicente del Raspeig era de 56.715 habitantes, 28.640 mujeres y 28.075 hombres, de los cuales 3.215 (6,2 %) han nacido en el extranjero (Europa (Italia, Francia, Rusia) y Sudamérica (Colombia, Argentina y Ecuador). Las cifras de inmigración están algo por debajo de las del resto de España (6,2 % vs. 9,9%). La distribución por edades de la población de San Vicente es representativa de la población nacional y adecuada para el estudio de la EM.

El municipio de San Vicente del Raspeig, pertenece al departamento 19 de salud, dependiente de la Consejería de Sanidad Universal y Salud Pública de la Generalidad Valenciana y dispone de buena cobertura sanitaria. Es atendido por dos Centros de Salud de Atención Primaria y un Hospital de Atención a enfermos Crónicos de media y Larga Estancia (HACLE) que aloja las consultas de Atención Especializada del departamento, incluidas dos consultas de Neurología general; la consulta monográfica de referencia en Enfermedades desmielinizantes se ubica en el hospital del departamento 19 de salud, el Hospital General Universitario de Alicante- Doctor Balmis. Los pacientes con sospecha de EM son remitidos a la consulta monográfica de EM de dicho hospital tanto por los médicos de Atención Primaria como por los neurólogos de área para su diagnóstico y seguimiento. En dicha consulta se vienen recogiendo de forma prospectiva todos los casos de enfermedades desmielinizantes del SNC desde 2005 en una base de datos diseñada a tal efecto y que se mantiene actualizada de forma regular. En los últimos años toda la información ha sido volcada a la base de datos multinacional MSBase (77) (213), base observacional prospectiva de esclerosis múltiple que permite tanto la participación en proyectos epidemiológicos colaborativos como el manejo individual de los datos propios.

3.4 PARTICIPANTES

Definición de caso prevalente: Pacientes con diagnóstico de EM según los criterios diagnósticos de Poser/McDonald (18, 30, 32-34) en el día de prevalencia (31 de diciembre de 2018).

Definición de caso incidente: Se ha considerado caso incidente a todo aquel paciente diagnosticado de EM según los criterios diagnósticos de Poser/McDonald entre el 31 de diciembre de 2005 y el 31 de diciembre de 2017.

A. Criterios de inclusión:

- ◆ Pacientes con diagnóstico de EM realizado por un neurólogo según los criterios diagnósticos de Poser/McDonald (según el momento del diagnóstico), residente en la localidad de San Vicente del Raspeig.

B. Criterios de exclusión:

- ◆ No cumplir criterios de Poser/McDonald en el día de prevalencia.
- ◆ No estar vivo y residiendo en San Vicente del Raspeig el día de prevalencia. En el día de prevalencia se corroboró en la base de datos del Sistema de Información Poblacional (SIP) de la Consellería de Sanitat que los casos de pEM seguían vivos y residiendo en San Vicente del Raspeig.

3.5 FUENTES DE INFORMACIÓN:

La información sobre casos prevalentes procede tanto de la Base de datos hospitalaria de EM como de la información proporcionada por

los médicos de Atención Primaria y Especializada (Neurología y Rehabilitación) de la localidad y los servicios de Farmacia de los hospitales privados de Alicante. La herramienta informática Abucasis constituye un sistema de gestión del proceso asistencial completo: por un lado, da soporte a las funciones administrativas (citación, gestión de agendas, etc..) y por otro, es un sistema de historia clínica informatizada y única, con una implantación en la Comunidad Valenciana del 100%. Toda la información clínica y administrativa del paciente del sistema público de salud está centralizada y disponible desde cualquier punto de la red asistencial pública (consultorios, centros de salud, centros de especialidades y hospitales) en este programa (214) (215).

La base de datos de la consulta de EM del Hospital Doctor Balmis de Alicante viene recogiendo de manera prospectiva toda la información referente a los pacientes con enfermedades desmielinizantes del SNC desde 2005. Los criterios diagnósticos empleados para el diagnóstico han sido los de Poser y McDonald en sus sucesivas actualizaciones. Incluye datos demográficos, clínicos, diagnósticos, terapéuticos y evolutivos de los cuales se han seleccionado los que se han considerado relevantes para este estudio y que se describen en el apartado "variables".

La búsqueda de casos se ha realizado según la siguiente secuencia reflejada en la tabla 13. A partir de estas fuentes de información se ha elaborado una ficha de recogida de datos para cada caso y a partir de ellas una base de datos anónima para el análisis estadístico.

A. BÚSQUEDA DE CASOS HOSPITALARIA

- ❖ En la base de datos de la Consulta Monográfica de EM del Hospital General de Alicante-Doctor Balmis se seleccionaron los casos de pacientes con diagnóstico de EM residentes en San Vicente del Raspeig.
- ❖ Se hizo una búsqueda en el programa informático de dispensación hospitalaria (programa M-DIS) de los siguientes fármacos: Extavia, Betaferón, Rebif, Avonex, Plegridi, Copaxone, Aubagio, Tecfidera, Gilenya, Mavenclad, Azatiprina, Tysabry, Lemtrada, Ocrevus y Mitoxantrona; se seleccionaron de este listado los que residían en el municipio de San Vicente del Raspeig y se realizó una depuración ambos listados para descartar duplicados.
- ❖ Se revisó la historia clínica de los pacientes seleccionados, para completar la ficha de recogida de datos

B. BÚSQUEDA DE CASOS EN ATENCIÓN PRIMARIA

- ❖ Se hizo una búsqueda en el programa de historia clínica informática Abucasis (perfil Neurología) introduciendo los códigos diagnósticos correspondientes a EM (CIE-9-340), Neuritis óptica (CIE-9-37 7.3) y Otras enfermedades desmielinizantes del SNC (CIE-9-341).
- ❖ Se seleccionaron de este listado los que residían en el municipio estudiado.
- ❖ Se comprobó si había algún paciente con diagnóstico o sospecha diagnóstica de EM en el listado obtenido en Abucasis que no figurase en la lista de la fase de búsqueda hospitalaria y en ese caso se revisó la historia clínica del paciente para contrastar la información.

C. BÚSQUEDA DE CASOS EN REHABILITACION DE SAN VICENTE DEL RASPEIG

- ❖ Se hizo una búsqueda en el programa de historia clínica informática Abucasis (perfil Rehabilitación) introduciendo los códigos diagnósticos correspondientes a EM (CIE-9-340) y Otras enfermedades desmielinizantes del SNC (CIE-9-341).
- ❖ Se comprobó si había algún caso que no figurase en la lista de la fase de búsqueda hospitalaria y de ser así se revisó la historia clínica del paciente para contrastar la información.

D. BÚSQUEDA DE CASOS EN FARMACIA HOSPITALARIA DE LOS HOSPITALES PRIVADOS:

- ❖ Se solicitó a los servicios de Farmacia hospitalaria de Vithas Medimar, Vithas Perpetuo Socorro y HLA Vistahermosa una búsqueda de pacientes a quienes se estuviera dispensando Extavia, Betaferón, Rebif, Avonex, Plegridi, Copaxone, Aubagio, Tecfidera, Gilenya, Mavenclad, Azatiprina, Tysabry, Lemtrada, Ocrevus y Mitoxantrona y cuyo lugar de residencia fuera San Vicente del Raspeig.

Tabla 13: Metodología de búsqueda de casos

3.6. VARIABLES:

- **Edad:** Variable cuantitativa expresada en años completos.
- **Grupos de edad:** Variable categórica creada para agrupar a los pacientes en ≤ 14 , 15-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, ≥ 65 .
- **Sexo:** variable dicotómica con dos categorías Mujer: Varón.
- **Fecha de diagnóstico:** Variable cuantitativa que refleja la fecha de diagnóstico. A partir la fecha del diagnóstico se puede calcular el tiempo de evolución en día de prevalencia.
- **EDSS:** Variable categórica con 19 categorías que recoge la puntuación más reciente disponible de la escala de discapacidad EDSS: 0 1 1,5 2 2,5 3 3,5 4 4,5 5 5,5 6 6,5 7 7,5 8 8,5 9 y 9,5 (La escala es hasta 10, siendo 10 muerte; por definición en la base de datos solo hay pacientes vivos).
- **Discapacidad:** Variable categórica que agrupa la puntuación de EDSS en tres categorías. Leve (0-3), moderada (3,5-5,5) y grave (6 ó más).
- **Forma clínica de la enfermedad según fenotipos de Lubin (2014):** ver tabla 14.
- **RMN cerebral en el último año:** Variable categórica que recoge las siguientes posibilidades: No realizado/Realizado con actividad /Realizado sin actividad.
- **Tratamiento farmacológico más reciente:** Variable categórica para cada uno de los fármacos usados habitualmente en el tratamiento (interferón, acetato de glatiramer, teriflunmida, dimetilfumarato, cladribina, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, rituximab, ocrelizumab, azatioprina, mitoxantrona, ninguno).

- Remitente-recurrente activa
- Remitente-recurrente inactiva
- Remitente-recurrente indeterminado
- Secundaria-progresiva activa con progresión
- Secundaria-progresiva activa sin progresión
- Secundaria-progresiva inactiva con progresión
- Secundaria-progresiva inactiva sin progresión
- Secundaria-progresiva, de actividad indeterminada con progresión
- Primaria-progresiva activa con progresión
- Primaria-progresiva activa sin progresión
- Primaria-progresiva inactiva con progresión
- Primaria-progresiva inactiva sin progresión
- Primaria-progresiva actividad indeterminada con progresión

Tabla 14: Formas clínicas Lublin 2013

3.5 FUENTES DE DATOS/MEDIDAS.

- Las RMN cerebrales han sido realizadas, con frecuencia al menos anual, en el Hospital General de Alicante, en aparatos de RMN de 1,5 teslas, según los protocolos del Servicio de Radiología en cada momento. La información sobre actividad radiológica proviene de los informes realizados por los neuroradiólogos del Hospital General de Alicante - Doctor Balmis, que sistemáticamente informan la presencia o no de nuevas lesiones en las secuencias potenciadas en T2 o lesiones captadoras de Gadolinio en las secuencias potenciadas en T1 respecto a un estudio previo realizado según el mismo protocolo, según las recomendaciones del grupo MAGNIMS (216).
- Las variables de EDSS y grado de discapacidad se basan en la puntuación de la escala EDSS (Expanded Disability Status Scale). Dicha escala ha sido administrada en todos los casos por examinadores certificados por la plataforma neurostatus (www.neurostatus.com) para su capacitación como evaluadores de EDSS en estudios clínicos.

- La forma clínica de la enfermedad se ha establecido en cada visita (que se han realizado de forma semestral), en función de la existencia o no de actividad radiológica en una RMN realizada en el último año, la presencia o ausencia de brotes clínicos y las variaciones en EDSS observadas por el examinador.
- Se ha considerado válida la última visita disponible en la historia clínica para la recogida de la forma clínica, el grado de discapacidad y el uso de fármacos modificadores del curso de la enfermedad.

3.6 SESGOS

Para minimizar los sesgos de información se ha realizado una búsqueda de casos exhaustiva acudiendo a la Base de datos hospitalaria de EM y a la herramienta de historia clínica informática Abucasis (SIA 31.02.00) de Atención Primaria, Neurología y Rehabilitación de SVR.

Para evitar el sesgo de información derivado de la pérdida de casos seguidos en el circuito privado y dado que los todos los TME son de dispensación hospitalaria, se ha recabado información de todos los Servicios de Farmacia hospitalaria privados (Vithas Medimar, Vithas Perpetuo Socorro y HLA Vistahermosa) de la ciudad de Alicante.

3.7 TAMAÑO MUESTRAL

Hemos calculado el número de casos esperados y su intervalo de confianza al 95% en base a los datos de prevalencia e incidencia reportados en estudios recientes realizados en otras áreas de similar latitud y nivel socioeconómico, como el área I de salud de la Comunidad de Murcia (204), con una prevalencia de 88 casos por 100.000 habitantes y una incidencia anual de 5,8 nuevos casos por 100.000 (sobre una población total de 257.865). Utilizando una

distribución de Poisson el número de casos prevalentes esperado estaría dentro del IC del 95% [70,6 -108,4 casos por 100.000] y el número de casos de incidentes anuales estarían entre 1,6 y 11,6.

3.8 VARIABLES CUANTITATIVAS Y CATEGÓRICAS

Las variables cuantitativas se han descrito como media y desviación estándar (DS) y las categóricas mediante números absolutos y porcentajes.

- La variable cuantitativa edad se ha agrupado en grupos de edad para el cálculo de las prevalencias (≤ 14 , 15-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, ≥ 65).
- Se han definido también grupos de discapacidad (leve, moderada y grave) según la puntuación de la EDSS.
- La variable cuantitativa fecha de diagnóstico se ha empleado para el cálculo de la incidencia anualizada.

3.9 METODOS ESTADISTICOS

- a) **Prevalencia cruda.** Se calculó poniendo en el numerador el número de los pEM que cumplían los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión. Para el denominador se utilizó la población total del municipio obtenida según datos del INE a 1 de enero de 2017 (56.715).
- b) **Prevalencias específicas según sexo y grupos de edad.** Número de casos prevalentes en mujeres entre número de mujeres de la población y número de casos prevalentes en varones entre número de hombres de la población. Número de casos prevalentes en cada grupo de edad entre número total de habitantes para cada grupo de edad.

- c) **Prevalencia estandarizada a población europea** (Eurostat, 2013)(217). Se ha calculado usando el método directo, mediante el cual se calculan los casos esperados aplicando las cifras de prevalencia específicas por edad de la población a estudio a la población de referencia (218).

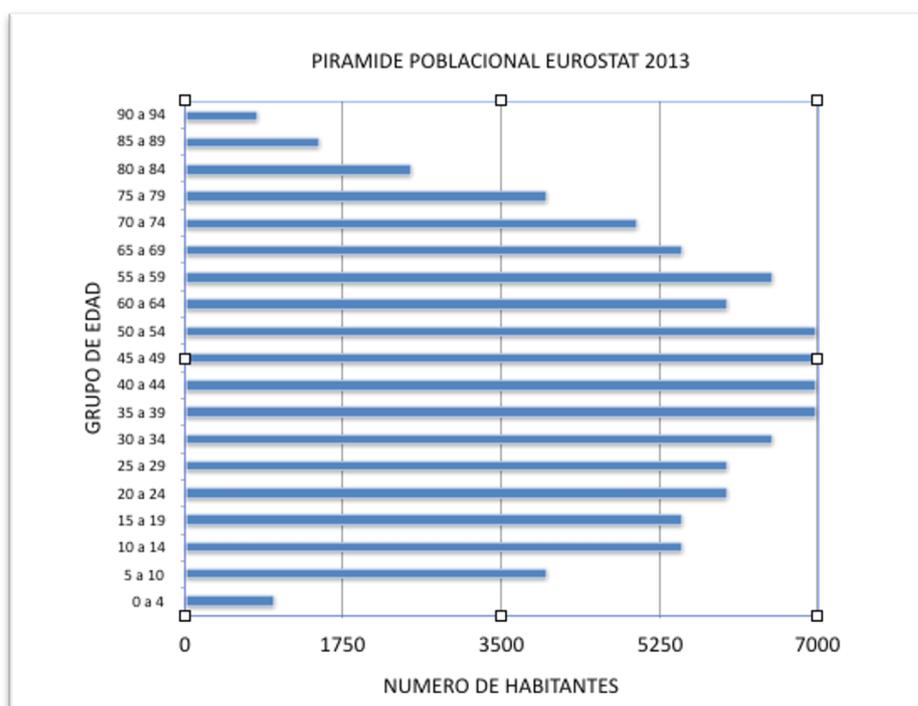


Gráfico 10: Pirámide poblacional EUROSTAT 2013

- d) **La prevalencia en población autóctona:** En el numerador se han incluido todos los pacientes con diagnóstico confirmado de EM según criterios de McDonald 2005 nacidos en España y en el denominador la población total de residentes de SVR nacidos en España.
- e) **La ratio de prevalencia de sexo** se ha calculado empleando en el numerador la prevalencia en mujeres y en el denominador la prevalencia en varones en nuestra población.
- f) **La incidencia** se ha calculado poniendo en el numerador la media anual de casos incidentes (número total de casos

incidentes del periodo / número de años del periodo (12)) y en denominador el promedio de las cifras de la población del municipio según datos del INE a lo largo de los 12 años (entre 31 de diciembre de 2005 y 31 de diciembre de 2017: 53054, con 27134 mujeres y 26512 hombres).

- g) Para el cálculo de los **intervalos de confianza** se ha utilizado la aproximación a la distribución de Poisson, debido a que las cifras de incidencia y prevalencia eran inferiores al 5%.
- h) Se utilizó la t de Student o el test de Mann-Whitney para comparar las **variables continuas** entre dos grupos.
- i) Se utilizó el test de la “chi al cuadrado” para comparar las **variables categóricas** entre dos o más grupos.
- j) El estudio estadístico se ha realizado mediante el paquete estadístico IBM SPSS statistics 22.

3.10 DATOS PERDIDOS

Los datos perdidos no han formado parte del análisis estadístico

3.11 SEGURIDAD Y CONFIDENCIALIDAD.

Se ha elaborado una ficha de recogida de datos en la que los datos de filiación y las variables del estudio se encuentran disociados y una base de datos anónima para los análisis. El uso de la información necesaria para la realización de este trabajo de investigación se encuentra sujeto al desarrollo legal contenido en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal que marca las condiciones y características de uso de la información de carácter personal para fines científicos por parte de investigadores e instituciones. El protocolo de estudio ha sido aprobado por el Comité ético de investigación clínica (CEIC) del Hospital de Villajoyosa.

4. RESULTADOS



A partir de las distintas fuentes de información y tras eliminar duplicidades se han detectado 64 casos que en la fecha establecida como día de prevalencia (31 de diciembre de 2018) cumplieron los criterios de inclusión en el estudio. De ellos 61 provenían de la base de datos hospitalaria de EM, dos de la búsqueda en Atención Primaria y uno más de la búsqueda en Farmacia de los hospitales privados. De los 64 casos 46 eran mujeres y 18 varones, lo que para una población total de 57.175 supone una **prevalencia cruda de 111,9 casos por 100.000 habitantes** (IC 95% 87,7-142,9), con una prevalencia en **mujeres de 159,3** casos por 100.000 habitantes (IC 95% 119,5-212,4) y una prevalencia en **hombres de 63,6** casos por 100.000 (IC 95% 40,2-100,5) (p-valor para la igualdad de prevalencias de 0,000003).

	Prevalencia	IC 95%
VARONES	64,9	40,2-100,5
MUJERES	159,3	119,5-212,4
POBLACIÓN GENERAL	111,9	87,7-142,4

Tabla 15: Prevalencia e intervalo de confianza (IC 95%) según sexos. P 0,000003

EDAD	POBLACIÓN TOTAL ^A			CASOS EM			PREVALENCIA ^B		
	H	M	TOTAL	H	M	Total	H	M	Total
≤14	5.193	4.798	9.991	-	-	-	-	-	-
15-24	2.952	2.936	5.888	-	-	-	-	-	-
25-34	3.697	3.792	7.489	2	7	9	54.1	184.6	120.2
35-44	5.615	5.442	11.057	7	12	19	124.7	220.5	171.8
45-54	4.391	4.377	8.768	5	18	23	113.9	411.2	262.3
55-64	2.969	3.208	6.177	4	5	9	134.7	155.9	145.7
≥65	3.486	4.319	7.805	0	4	4	0	92.6	51.2
TOTAL	28.303	28.872	57.175	18	46	64	63.6	159.3	111.9

Tabla 16: Prevalencias global y específicas por edad y sexo, San Vicente (31 dic. 2018).

a: Fuente: INE 2016 b: casos por 100.000 habitantes EM: esclerosis múltiple

H: hombres M: mujeres

La **prevalencia ajustada** a población europea fue de **99,9** casos por 100.000 habitantes.

La **ratio de género** mujer: varón fue de **2,5:1**, alcanzando la cifra de 3,6:1 para el grupo de edad de 45-54.

Se determinó la **prevalencia en la población autóctona** (nacidos en España) eliminando los casos de residentes en SVR no nacidos en España tanto del numerador (6 casos, todas ellas mujeres) como del denominador (3.215 inmigrantes en SVR), resultando **107,5 casos /100.habitantes**.

RATIO DE GÉNERO POR GRUPOS DE EDAD

Edad	Prevalencia en hombres	Prevalencia en mujeres	Ratio de género (mujer: varón)
≤24	0	0	0
25-34	54.1	184.6	3,4
35-44	124.7	220.5	1,8
45-54	113.9	411.2	3,6
55-64	134.7	155.9	1,1
≥65	0	92.6	0
TOTAL	63.6	159.3	2,5:1

Tabla 17: Ratio de género por grupos de edad.

Durante el periodo de estudio se ha calculado incidencia **de 5 nuevos casos por 100.000 habitantes y año** (IC 95% 1,6-11,6) (siendo **7,3** la incidencia en **mujeres** (IC 95%, 3,4-14,4) y **2,5** la incidencia en hombres (IC 95% 0,6-7,2)); en el numerador del cálculo de incidencia se utilizó la media anual de casos nuevos diagnosticados (32/12) y en el denominador el promedio de las cifras de la población del municipio según datos del INE a los largo de los 12 años (entre el 31 de diciembre de 2005 y el 31 de diciembre de 2017: 53.014). La gráfica y la tabla 16 muestran las cifras de incidencia anualizada a lo largo de los 12 años de estudio.

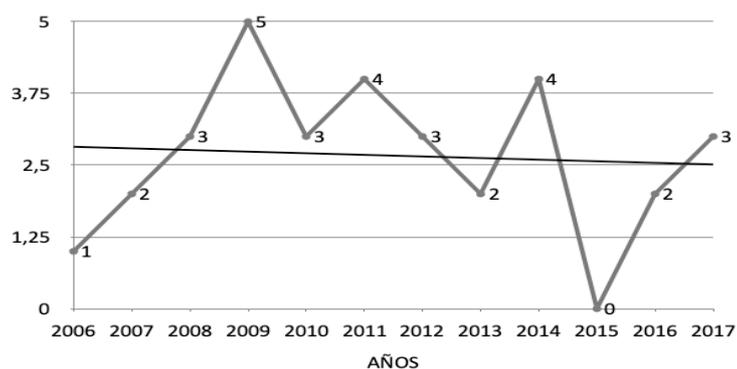


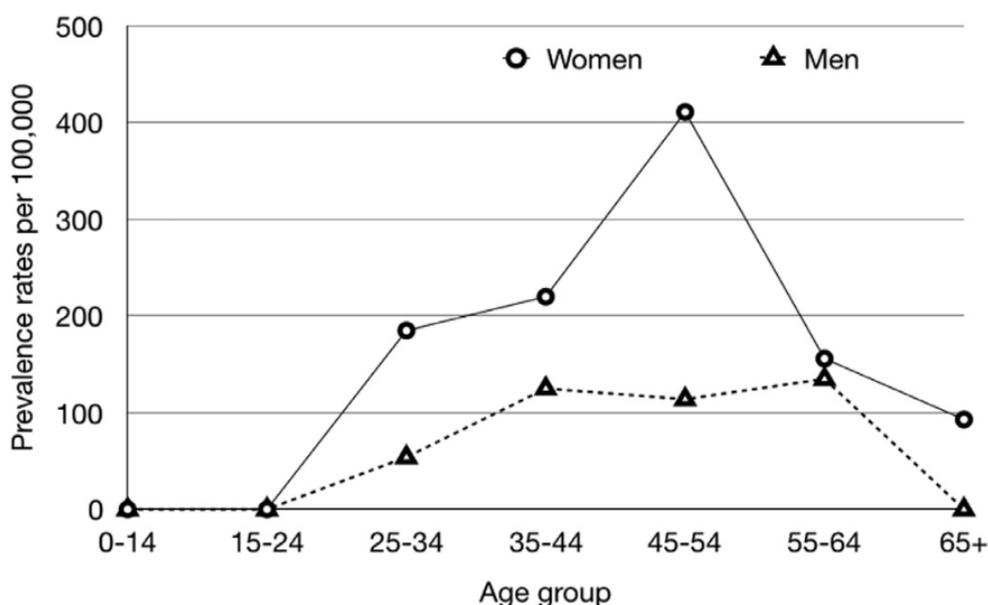
Gráfico 6: Incidencia anualizada.

AÑO	CASOS NUEVOS	CASOS N. MUJERES	CASOS N. HOMBRES	POBLACION ANUAL	INCIDENCIA ANUALIZADA
2006	1	0	1	46.034	2,2
2007	2	1	1	47.706	4,2
2008	3	2	1	49.341	6,1
2009	5	5	0	51.507	9,7
2010	3	1	2	53.126	5,6
2011	4	4	0	54.088	7,4
2012	3	3	0	54.531	5,5
2013	2	2	0	55.100	3,6
2014	4	2	2	55.781	7,2
2015	0	0	0	55.946	0
2016	2	2	0	56.302	3,5
2017	3	2	1	57.175	5,2
TOTAL	32	24	8	53054 *	5

INCIDENCIA	INCIDENCIA EN MUJERES	INCIDENCIA EN HOMBRES
5	7,3	1,2
(IC 95%, 1,6-11,6)	(IC 95%, 3,4-14,4)	(IC 95% 0,6-7,2)

Tabla 18: Incidencia anualizada (número de casos por 100.000 hab/año) (*) promedio IC: intervalo de confianza

La edad media de los pacientes en el día de prevalencia era de **46 años** (DS 10,9, rango 25-72), sin diferencias significativas entre hombres y mujeres ($p=0,53$). La edad media al inicio fue de **32,3 años** (DS: 10,4; rango: 13-62). La duración media de la enfermedad era de **13,7 años** (DS: 7,3) sin diferencias significativas entre hombres y mujeres (duración de 14,3 años para mujeres y de 12,5 años para hombres ($p=0,35$)).



Gráfica 7: Prevalencia por grupos de edad

Para ambos sexos las **cifras pico de prevalencia** se encuentran por encima de los 45 años de edad: entre **45 y 54** en mujeres (411,2 casos por 100.000 habitantes) y entre **55 y 64** para varones (134,7 casos/100.000). La ratio de género alcanza **3,6:1** para el grupo de edad entre 45 y 55 años.

La puntuación media en la escala **EDSS fue 2,6** (DS: 2,3, rango 0-9), con la siguiente distribución según el grado de discapacidad (tabla 19).

DISCAPACIDAD	LEVE (EDSS 0-3)	MODERADA (EDSS 3,5-5,5)	GRAVE (EDSS 6 o más)
N	43	12	9
PORCENTAJE	67%	19%	14%

Tabla 19: Número y porcentaje de pEM con discapacidad leve, moderada y grave.

Los pacientes con formas progresivas eran mayores que los remitentes-recurrentes (**54,3** vs. 43,9 años, $p>0,01$) y su EDSS media era más alta (5,8 vs. 1,8, $p>0,01$).

En 58/64 casos (91%) se disponía de una RMN realizada en el último año y de ellos 8 mostraban actividad radiológica (12,5%) frente a 56 **(87,5%) libres de actividad en RMN.**

En el día de prevalencia la forma clínica (1996) (26) más frecuente era la **remitente recurrente (79,7%)**, mientras el fenotipo clínico (2014) más frecuente era el **remitente recurrente sin actividad (65,6%)**.

Solo el **12,5 %** de la cohorte de casos prevalentes tenían actividad clínico-radiológica, el **7,8 %** habían sufrido progresión desde su última visita y el **3,1%** habían presentado actividad y progresión simultáneamente.

Remitente-recurrente	51 (79,7%)
Activa	6 (9,4%)
Inactiva	42 (65,6%)
Indeterminado	3 (4,7%)
Secundaria Progresiva	8 (12,5%)
Activa con progresión	2 (3,1%)
Inactiva sin progresión	4 (6,3%)
Actividad indeterminada con progresión	2 (3,1%)
Primaria progresiva	5 (7,8%)
Inactiva sin progresión	4 (6,3%)
Actividad indeterminada con progresión	1 (1,6%)

Tabla 20: Fenotipos clínicos de Lublin con frecuencia y porcentaje de casos

El día de prevalencia 52 de los 64 pacientes **(81,2 %)** recibían **tratamiento con algún TME.**

En los casos tratados, la latencia diagnóstico-terapéutica o tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio del primer tratamiento es de **3 meses.**

Los tratamientos con TME se distribuyen como muestra la tabla 21.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
INTERFERÓN BETA	11/52	21,1 %
ACETATO DE GLATIRAMER	10/52	19,2 %
RITUXIMAB/OCRELIZUMAB	9/52	17,3 %
DIMETILFUMARATO	9/52	17,3 %
FINGOLIMOD	7/52	13,4 %
AZATIPRINA	3/52	5,8 %
NATALIZUMAB	2/52	3,8 %
TERIFLUNAMIDA	1/52	1,9 %

Tabla 21: Tratamiento actual de los caso prevalentes.

Los tratamientos con TME se distribuyen, según la vía de administración, como muestra la tabla 23.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN	TME	PROPORCIÓN	PORCENTAJE
INYECTABLES	INTERFERON ACETATO DE GLATIRAMER	21/52	40,4%
ORALES	FINGOLIMOD DIMETILFUMARATO TERIFLUNAMIDA CLADRIBINA AZATIOPRINA	20/52	38,5%
INTRAVENOSOS	NATALIZUMAB ALEMTUZUMAB RITUXIMAB/OCRELIZUMAB	11/52	21,1%

Tabla 22: Tratamiento según vía de administración.

El **65%** de los pacientes tratados con TME recibe tratamiento de **primera línea** (en función de los criterios vigentes del comité para el tratamiento de la EM de la Conselleria de Sanidad de la Comunidad Valenciana(219)).

	TME	PROPORCIÓN	PORCENTAJE
TME DE PRIMERA LINEA	INTERFERON ACETATO DE GLATIRAMER DIMETILFUMARATO TERIFLUNAMIDA AZATIOPRINA	34/52	65,4 %
TME DE SEGUNDA LINEA	FINGOLIMOD NATALIZUMAB ALEMTUZUMAB RITUXIMAB/OCRELIZUMAB	18/52	34,6%

Tabla 23: Tratamientos de primera y segunda línea atendiendo a los criterios de Comité de la Conselleria de Sanidad de la Comunidad Valenciana(219).

El **52%** de los pacientes tratados recibe tratamiento con **TME de alta eficacia** (220).

	TME	PROPORCIÓN	PORCENTAJE
MODERADA EFICACIA	INTERFERON	25/52	48 %
	ACETATO DE GLATIRAMER		
	TERIFLUNAMIDA AZATIOPRINA		
ALTA EFICACIA	FINGOLIMOD	27/52	52 %
	DIMETILFUMARATO		
	NATALIZUMAB		
	ALEMTUZUMAB RITUXIMAB/OCRELIZUMAB		

Tabla 24: Proporción y porcentaje de pacientes tratados con TME de moderada y alta eficacia (51)

5. DISCUSIÓN



5.1 PREVALENCIAS CRUDA Y ESTANDARIZADA A POBLACION EUROPEA

Las cifras de prevalencia tanto cruda como estandarizada obtenidas en este estudio epidemiológico están en línea con las que han arrojado dos proyectos epidemiológicos internacionales de alcance, el *Global Burden Disease EM* (101) y el *MS Atlas 2020*. El primero ha estimado una prevalencia estandarizada de 94,2 casos por 100.000 para España, cercana al resultado de nuestro estudio, que arroja una prevalencia ajustada a población europea de 99,9 casos por 100.000 habitantes. El proyecto *MS Atlas 2020* (2), por su parte, ha estimado la existencia de 55000 casos en España, cifra cercana a los 53.000 casos que se obtienen aplicando la cifra de prevalencia obtenida en nuestro estudio (112/100.000 hab) a una población de 47.332.614 (datos INE a 1 de enero de 2020).

La prevalencia obtenida en SVR, 112 casos por 100.000 habitantes está entre las cinco más altas obtenidas en España: 110 casos por 100.000 en Ferrol, 152 en Santiago de Compostela, 184 en Ourense y 125 casos por 100.000 habitantes en Sevilla mediante captura-recaptura. Estos cinco estudios son también los más recientemente publicados y sus resultados ubican a nuestro país en el rango de prevalencias altas de enfermedad, por encima de los 100 casos por 100.000 habitantes (91). Así, y como se ha revisado en el capítulo de EM en España, se cumple la tendencia de prevalencias crecientes con el tiempo observada en el resto del mundo, habiendo pasado el riesgo de EM de medio a alto en los últimos 10-20 años.

5.2 TENDENCIAS EN EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL DE EM

Otras tendencias en la epidemiología mundial de EM son el crecimiento de las ratios de prevalencia y de incidencia a favor de las

mujeres, de la proporción de las formas recurrentes de la enfermedad y el envejecimiento de la población de pEM.

A nivel global, como ya hemos revisado, la edad pico de los casos prevalentes se viene retrasando en las últimas décadas y lo hace sobre todo en mujeres. De acuerdo con ello, las **cifras pico de prevalencia** en SVR se encuentran por encima de los 45 años de edad, de forma más pronunciada en mujeres. Tanto es así que el grupo de mujeres entre **45 a 54** años presenta unas cifras de prevalencia que alcanzan los **411,2 casos por 100.000 habitantes**, triplicando la prevalencia en hombres para el mismo grupo etario (113,9). Dilucidar si el resto de tendencias epidemiológicas observadas en el mundo en EM se cumplen en nuestra área no es fácil por no disponer de estudios seriados en San Vicente. Sin embargo podemos hacernos una idea bastante aproximada recurriendo a los datos de un estudio epidemiológico previo en la provincia de Alicante realizado Alcoy por Mallada et al. en 1998(183). Alcoy es un municipio geográficamente limítrofe con el término de San Vicente. Tiene una renta media bruta de 22.770 euros (210) y un 5,4% de inmigración (221), datos comparables a los de San Vicente (22.330 euros y 6,2% de inmigración) y latitud y pirámides poblacionales también lo son.

Empleando criterios de Poser y sobre una población de 130.786, en diciembre de 1997 se comunican 41,2 casos prevalentes por 100.000 habitantes/año y 2,8 casos incidentes anuales por 100.000 habitantes en el periodo de 12 años entre 1967 y 1998; se describe un incremento progresivo de prevalencia a lo largo de 12 años hasta doblar las cifras iniciales, mientras que la incidencia permanece estable. En la tabla se exponen de forma comparada las características demográficas y

funcionales de las cohortes de casos prevalentes de los estudios de San Vicente y Alcoy.

	ALCOY 1998	SVR 2018
PREVALENCIA CRUDA ¹	41 (IC95% 29,4-55,6)	112 (IC95% 92,2-134,4)
PREVALENCIA AJUSTADA A P. EUROPEA ¹	45 (IC95% 32,8-60,2)	100 (IC95% 81,3-121,6)
INCIDENCIA ²	2,8	5
INCIDENCIA MUJERES ²	4,4	7,3
INCIDENCIA HOMBRES ²	1,1	2,5
EDAD MEDIA DE LOS CASOS PREVALENTES		
EDAD MEDIA DE LAS FORMAS RECURRENTES	38 años	42,3 años
EDAD MEDIA DE LAS FORMAS PROGRESIVAS	51,6 años	54,3 años
PICO DE EDAD CASOS PREVALENTES		
	Mujeres 35-39 años (210,8 ¹)	Mujeres 45-54 (411,2 ¹)
EDSS MEDIA		
EDSS MEDIA DE LAS FORMAS RECURRENTES	2,1	1,9
EDSS MEDIA DE LAS FORMAS PROGRESIVAS	5,8	5,7
PORCENTAJE DE pEM CON DISCAPACIDAD LEVE		
PORCENTAJE DE FORMAS RR	63%	67%
PORCENTAJE DE FORMAS PP	70%	79,9%
PORCENTAJE DE FORMAS SP	14,8%	7,8%
	14,8%	10,9%

Tabla 25: Características demográficas y EDSS de las series de Alcoy 1998 y San Vicente 2018. 1. Casos por 100.0000 hab. 2. Casos por 100.0000 hab/año

Podemos observar que la prevalencia de EM se ha triplicado desde los 41 casos/10000 de Alcoy a los 112 para SVR a lo largo de 20 años. La incidencia se ha duplicado (28,8 vs 5), tanto en hombres como en mujeres. Es llamativa la incidencia en mujeres en el año 2018, que alcanza los 7,3 casos por 100000/año.

Los pacientes del estudio de San Vicente tienen mayor edad el día de prevalencia y ello ocurre tanto para el total de los casos prevalentes (42 vs. 46 años) como para el grupo con formas remitentes (38 vs. 43 años). Entre ambas series el pico de edad de los casos prevalentes, más elevado en mujeres, se ha retrasado 10 años, desde los 35 a los 45 años. Ello condiciona, como estudios recientes señalan, una población de pEM más envejecida y con más comorbilidades, lo que redundará en peor pronóstico evolutivo de la enfermedad, mayor necesidad de cuidados y mayor gasto sanitario ([222](#)).

En el estudio de 2018 hay mayor porcentaje de formas recurrentes que en el de 1998 (80% vs. 70%) y menor de formas PP (de 14,8% a 7,8%) y SP (de 14,8% a 10,9%), siguiendo la tendencia mundial de aumento de la prevalencia de EM a expensas de formas remitentes o inflamatorias. El aumento de las formas recurrentes de EM no lo explica por sí sola la mejora en la supervivencia global de la enfermedad, ya que esta afectaría a ambos sexos y a formas tanto remitentes como progresivas de la enfermedad. Sí podría atribuirse, al menos en parte, al efecto beneficioso de los TME en estos 20 años.

Por otro lado, la EDSS media de los pEM también se ha reducido de 3,2 a 2,6 entre las dos series y ello también apunta al papel de los TME en la mejoría del pronóstico de la enfermedad. Un estudio llevado a cabo por Tintoré et al. sobre la serie de pacientes con CIS de Barcelona (1174 pacientes a lo largo de 25 años) ha aclarado de forma consistente

algunos extremos: se encontró una mayor proporción de pacientes diagnosticados con EM y tratados en períodos de criterios diagnósticos más recientes; se observó una disminución sostenida en el tiempo desde el diagnóstico de CIS hasta el de EM y hasta el inicio del tratamiento a lo largo de los períodos de criterios de diagnóstico; los pacientes diagnosticados en períodos de criterios de diagnóstico más recientes mostraron un menor riesgo de alcanzar hitos de discapacidad; el inicio temprano de TME parece disminuir la acumulación de discapacidad a largo plazo; la mejoría observada en el pronóstico se mantiene tras descartar el fenómeno de Will Rogers, que contempera la posibilidad de que el pronóstico de una enfermedad pueda aparentar mejorar por el mero hecho de incluir casos diagnosticados con diferentes criterios (5).

A modo de resumen la tabla muestra que las principales tendencias mundiales en EM se cumplen en nuestra serie, como postulaba la hipótesis de trabajo de esta tesis.

TENDENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS EN EM:	SVR
AUMENTO DE LA PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD	SI
RATIO DE GÉNERO DE PREDOMINIO FEMENINO	SI
AUMENTO DE PREVELENCIA DE EM MÁS PRONUNCIADO EN MUJERES QUE EN VARONES	SI
LA RATIO DE GÉNERO AUMENTA CON LA EDAD	SI
AUMENTO DE INCIDENCIA EN MUJERES MAYORES DE 40 AÑOS	SI
PICO DE EDAD DE CASO PREVALENTES MÁS TARDÍO	SI
AUMENTO DE LAS FORMAS RECURRENTES FRENTE A LAS FORMAS PROGRESIVAS	SI

Tabla 26: Tendencias epidemiológicas en EM

5.3 TRATAMIENTO

Pocas series en España hacen referencia a aspectos terapéuticos pero las publicadas permiten inferir que el porcentaje de pEM tratados ha ido aumentando con el tiempo: desde 29,6% en 2001 (223), 52,4% en 2011 (200), 74,4% en 2016 (207) a 81% en 2018, en el presente estudio. De ellos hemos considerado susceptible de comparación con la de San Vicente la serie de Ourense/2016 por ser la más cercana en el tiempo ya que ello condiciona que la oferta terapéutica sea similar para ambas series. Es un estudio retrospectivo realizado en la ciudad de Ourense (población 105.893), con una prevalencia de EM de 184 casos/100.000 habitantes el 31 de diciembre de 2016. La incidencia media durante 2002-2016 es de 7,86 casos/100.000 habitantes/año, la ratio mujer/hombre es de 2,19/1 y la forma clínica predominante es la remitente recurrente. La prevalencia pico se dió entre los 40 y 50 años tanto en varones como en mujeres. Su EDSS media era de 2 puntos y el 77,4% recibían un TME el día de prevalencia.

	OURENSE 2016	SVR 2018
PORCENTAJE DE pEM TRATADOS	77,4 %	81,2%
PORCENTAJE DE pEM NO TRATADOS	22,6 %	18,2 %
INYECTABLES	78,5 %	40,4 %
ORALES	19 %	38,5 %
MONOCLONALES IV	2,5 %	21,1%
PRIMERA LINEA	92,3 %	65,4 %
SEGUNDA LINEA	7,7 %	34,6 %

Tabla 27: Tratamiento de las series de Ourense 2016 y San Vicente 2018

Tras décadas en que los únicos tratamientos disponibles para los pEM eran los fármacos inyectables (vía subcutánea o intramuscular) no exentos de problemas cutáneos y dolor por las inyecciones, el colectivo de pEM y los neurólogos que los tratan han acogido con satisfacción la nueva generación de fármacos orales que se han ido introduciendo progresivamente (de un 19% en 2016 a un 38,5% en 2018), al tiempo que se reducen los inyectables (de un 78,5 a un 40,4%).

En nuestra serie destaca el elevado porcentaje de pacientes tratados (81%) y que más de la mitad de ellos (52%) están tratados con TME de alta eficacia, lo que denota una actitud terapéutica activa, monitorizando clínica y radiológicamente la evolución para detectar una eventual respuesta subóptima, situación en que el escalado a un TME más potente estaría recomendado (224). El objetivo terapéutico pone el foco en alcanzar el objetivo de no evidencia de actividad clínica, radiológica ni progresión (53, 225).

Tanto en la serie de Ourense como en la de San Vicente predominan los pacientes tratados sobre no tratados, los inyectables sobre otras formas y los TME de primera línea sobre los de segunda línea. Sin embargo, en nuestra cohorte, el uso de fármacos orales y de TME de segunda línea es significativamente superior. Ello podría atribuirse a la fecha de prevalencia (2016 vs 2018), a los hábitos de prescripción en las consultas de neurología frente a las unidades especializadas, y de forma probablemente más importante aun, a las características de las poblaciones en lo que a actividad y progresión se refiere.

5.4 CLASIFICACION FENOTIPICA DE LUBLIN

Hasta ahora no se ha generalizado el uso en los estudios epidemiológicos de descriptores de la actividad de la serie, pese a que

disponemos de una buena herramienta para hacerlo: la clasificación fenotípica de Lublin (2014). Clásicamente se han venido describiendo las cohortes de pEM según el porcentaje de formas RR, SP y PP que las componen (79,9%,12,5% y 7,78% para SVR y 77,9%, 15,4% y 6,7% para Ourense). Esta clasificación (Lublin1996)(26) que atiende básicamente a la forma de inicio de la enfermedad, distribuye a los enfermos en categorías básicamente estáticas- excepto el paso de formas RR a formas SP- que reflejan escasamente el carácter variable de la enfermedad en el tiempo para un paciente dado. En la práctica la evolución de la enfermedad es mucho más dinámica y alterna periodos de exacerbación de la actividad con otros de control clínico-radiológico.

La nueva clasificación fenotípica de Lublin (22) añade datos de actividad clínica, radiológica y progresión adicionales para cada forma (RR, SP y PP), lo que aporta información clínicamente relevante, dinámica, que refleja toda la complejidad de la enfermedad y así contribuye a dibujar mejor el perfil del curso de un pEM individual o de una serie de pEM. Se ha sugerido que el uso extensivo de la nueva clasificación favorecería la comunicación científica, mejoraría la selección de pEM para ensayos clínicos y el manejo terapéutico en la práctica clínica (4). Sin embargo, hasta nuestro conocimiento, no existen en la actualidad otros estudios epidemiológicos que hayan empleado la nueva clasificación de Lublin. En nuestra serie, el fenotipo clínico más frecuente es Remitente recurrente sin actividad (65,6%). Solo 12 % de los pacientes son activos (han mostrado actividad clínica y/o radiológica) en el último año y 7,8 % han sufrido progresión desde su última visita. La actividad radiológica se ha evaluado en el 91% de los casos prevalentes, que disponían de una RMN cerebral en el último

año y de ellos 87,5% de ellos tenían una RMN libre de actividad. Son datos que hablan de un buen control terapéutico de la cohorte.

Esta clasificación fenotípica, creemos que es más cercana a la práctica clínica y refleja mejor los aspectos más importantes de la enfermedad. Tiene además implicaciones pronósticas y en último término terapéuticas en aras de la recuperación de la ausencia de actividad inflamatoria como *gold standard* del control terapéutico. De esta manera, la visión que proporciona sobre nuestra cohorte de pacientes es más informativa por reflejar al mismo tiempo aspectos clínico-evolutivos, funcionales, pronósticos y terapéuticos. Si bien no hay en la revisión de la literatura europea estudios epidemiológicos de EM que utilicen la clasificación de fenotipos de Lublin, variables como porcentaje de pacientes con actividad (12%) porcentaje de pacientes con progresión (7,8%) y porcentaje de pacientes tratados (81%) son datos que dibujan bien el perfil clínico-evolutivo de una población de cara a establecer comparaciones entre estudios.

5.5 TRATAMIENTO TEMPRANO

Abundan los datos que evidencian que el tratamiento temprano durante las fases más inflamatorias de la enfermedad reduce la actividad clínico-radiológica de la EM, mejora su supervivencia y reducen la discapacidad ([5](#), [6](#)). En España en 2010 se llevó a cabo el estudio Novo ([226](#)) para aportar luz sobre los factores que influían en el retraso diagnóstico de la enfermedad, con el fin de actuar sobre ellos. El tiempo medio para consultar con un médico por el primer síntoma de la enfermedad eran 19,2 meses, mientras entre la consulta médica inicial y la confirmación del diagnóstico y decisión de iniciar tratamiento transcurrían 5,7 meses de media. Por ello se recomendaba dirigir acciones a concienciar a la población y a los médicos de

Atención Primaria para acortar dicho período. Desde la fecha de realización del estudio Novo hasta hoy han transcurrido 10 años y la sensibilización social y de la comunidad médica es palpable en la práctica clínica. Los pacientes con un síndrome clínico desmielinizante aislado son con frecuencia remitidos a urgencias para ser estudiados en un corto periodo de tiempo; los pacientes remitidos a Neurología son reenviados con carácter preferente a las consultas especializadas de EM, donde el estudio con RMN y bandas oligoclonales en su caso se realizan en el menor plazo de tiempo posible. El estudio de Tintoré y col. Por otro lado, los trámites de solicitud y aprobación de TME en también han acortado su duración. En consonancia con todo ello, la latencia diagnóstico-terapéutica en nuestro estudio es corta, de 3 meses.

5.6 ESTUDIO DE INCIDENCIA

Si bien no hemos estudiado específicamente la latencia síntomas de inicio-tratamiento, en el momento actual la situación más frecuente en nuestro medio es que el paciente consulte y reciba el diagnóstico a partir del primer brote de la enfermedad si la RMN es compatible, o bien en el lapso de 3-6 o 12 meses, momento en que se repiten las RMN en pacientes con un CIS típico cuya primera RMN es normal o no concluyente. Es decir, actualmente se tiende a que el momento de los primeros síntomas coincida o esté lo más cercano en el tiempo posible con el momento del diagnóstico. Y esto es así desde que se emplean los criterios de McDonald 2005/2007/2010. Este es el contexto en que se realiza nuestro cálculo de incidencia y el motivo por el que entendemos que representa una medida real del riesgo de enfermar de la población de San Vicente del Raspeig. El menor tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico condiciona que la coorte sobre la que se aplican las últimas baterías diagnósticas

al uso tenga menor grado de discapacidad, comparado con cohortes que han recibido un diagnóstico más tardío, como así se ha observado tras el análisis sobre la base de datos de registro NARCOMS (*North American Research Committee on Multiple Sclerosis*) (37).

La incidencia obtenida en nuestro estudio (5 casos por 100.000/año) está en línea con la media de las incidencias de los 8 estudios españoles que la han calculado prospectivamente (4,2 casos por 100.000/año) (227), todas ellas en el rango entre 2,8 y 5,5 casos por 100.000 habitantes, siendo más altas todas las comunicadas a partir de 2002. Así mismo está en el rango de las incidencias europeas (entre 1,12, y 6,96 por 100.000 habitantes y año) (228). Esta estabilización de las cifras de prevalencia sigue también la tendencia mundial de estabilización de la incidencia en los países desarrollados. La importancia del diseño prospectivo radica en que, al recoger de forma más fiable el inicio de la enfermedad, es un marcador más eficiente del riesgo de enfermedad de la población estudiada de padecer EM. En nuestro caso la recogida de datos para los casos incidentes se ha realizado de forma prospectiva desde su diagnóstico. Sin embargo, dado que la selección de casos se ha realizado a partir del listado de casos prevalentes el 31 de diciembre de 2017, podría haber quedado algún caso sin recoger como caso incidente, de haber fallecido o haberse mudado antes de esa fecha, a lo largo de los 12 años del estudio.

5.7 RATIO DE GENERO

La ratio de género de prevalencia obtenida en nuestro estudio (2,5:1) está en línea con las comunicadas hasta ahora en España: Sevilla (2,5:1) (200), Ferrol (2,5:1) (205), Murcia (2,6:1) (170) o Las Palmas (3:1)

(193). La cifra también está en el rango alto de las observadas para el global de Europa que van de 1,1:1 a 3:1 con diferencias según la procedencia (1,6 sur de Europa frente al 2,7 para regiones centroeuropeas) y según el momento de estudio (1,6 -2,8 en los años 80, 1,8-2,5 en los 90 y 1,8-2,4 en los 2000 (103). La creciente representación femenina en la población de enfermos de EM, obliga al neurólogo clínico a prestar atención a aspectos específicos del género femenino en el manejo de la EM, especialmente aquellos relacionados con la anticoncepción, la maternidad y el uso de fármacos durante el embarazo y la lactancia (109).

5.8 FUENTES DE INFORMACION

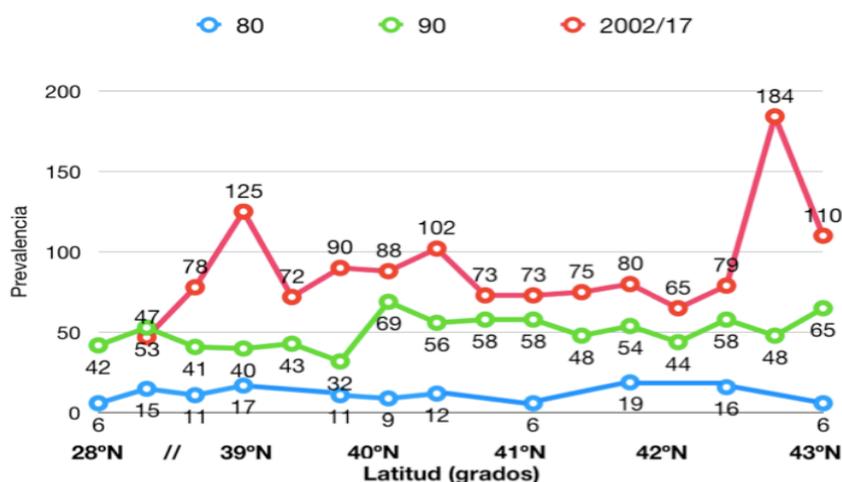
Conocemos que cuando la información en estudios epidemiológicos de EM proviene exclusivamente de registros hospitalarios la prevalencia puede estar infravalorada al omitir casos leves que han abandonado precozmente el seguimiento médico. En el otro extremo, los casos progresivos de la enfermedad, ante la escasa oferta terapéutica también pueden haber abandonado el seguimiento y no estar reflejados en dichos registros. Con el fin de evitar este sesgo de información, en nuestro estudio hemos recurrido al cruce de información proveniente tanto del registro hospitalario como del programa de historia clínica de Atención Primaria, una herramienta de historia clínica informática con implantación del 100% en el Sistema Valenciano de Salud. En la práctica, no hemos detectado casos que hubieran abandonado el seguimiento por Neurología y aparecieran solamente en los registros de Atención Primaria, lo que atribuimos en primero lugar a la alta tasa de pacientes tratados en nuestra serie (81%) y en segundo lugar a la sensibilización de la Atención Primaria por la EM. Los TME en la Comunidad Valenciana están sujetos a prescripción

y dispensación hospitalaria previa aprobación por parte de un Comité médico-administrativo a tal fin de la Consellería de Sanidad, y este es otro factor que habla a favor de la representatividad de nuestro registro hospitalario. Creemos por tanto que la recogida de casos ha sido eficiente y fiable.

Las fuentes de información de este estudio, acordes con la digitalización creciente del mundo actual, han sido dos: un registro de casos hospitalarios en forma de base de datos digital y el Sistema de Información Poblacional informatizado SIP, que es el registro administrativo corporativo de la Conselleria de Sanidad que recoge y actualiza los datos de identificación, localización, asignación de recursos sanitarios (área, zona, centro y médico) y derecho de las prestaciones sanitarias de las personas que residen en la Comunidad Valenciana o de desplazados que acceden al Sistema Sanitario Público. El SIP se integra con los otros sistemas de información de la Conselleria de Sanidad de interés para la ciudadanía, como son las historias clínicas en atención primaria o especializada (mediante el programa de historia clínica Abucasis), registro de vacunas, etc y con sistemas de información de interés para la gestión y control del gasto sanitario y de la prestación farmacéutica, entre otros. La información del SIP se actualiza fundamentalmente por los operarios que se conectan online a la aplicación desde los centros asistenciales, de primaria y especializada. También se actualiza mediante cruces informáticos con bases de datos procedentes de instituciones que aportan datos de interés relacionados con el aseguramiento (Bases de datos de Tesorería y Mutualidades Administrativas) ([215](#)).

5.9 GRADIENTE LATITUDINAL

Mucho se ha escrito desde la descripción seminal del “gradiente latitudinal de la EM” por Kutzke (229) sobre la relación entre prevalencia y latitud. Datos mundiales recientes del GBD indican que las prevalencias en las zonas de alto riesgo son 9 veces superiores a las de las áreas de bajo riesgo(101). Los dos estudios gallegos, suponen las cifras más altas de prevalencia de EM descritas hasta el momento en la península, lo que podría estar en relación con su localización septentrional. Sin embargo, previamente no se había apreciado en España correlación entre prevalencia y latitud (ver gráfica).



Gráfica 8: Relación entre latitud y prevalencia en los estudios españoles realizados en la década de los 80 (azul), los 90 (170) y desde 2002 hasta la actualidad.

5.10 ESTRUCTURA GENÉTICA DE LA POBLACIÓN

La estructura genética de una población, es decir, la proporción de sujetos de diferente origen étnico que la componen, puede influir en las cifras de prevalencia. Como hemos visto, la EM es muy prevalente en sujetos de ancestros europeos mientras apenas ocurre en poblaciones nativas de origen asiático, australiano, sudamericano o

africano. En las poblaciones con alto número de migrantes nacidos en áreas de baja prevalencia de EM se produce un efecto de *dilución de la prevalencia*, mientras aquellas con presencia de migrantes de origen noreuropeo pueden presentar un aumento de la prevalencia. Así, en el estudio de Lorca (Murcia) de 2010 la prevalencia en población autóctona de 82 casos por 100.000 baja por efecto dilución a una prevalencia cruda de 72 casos por 100.000 habitantes; ello viene propiciado por un porcentaje de población extranjera muy alto (19,1%), de origen mayoritariamente sudamericano y africano (170). Lo mismo ocurre en la comarca de Osona (Gerona) donde un alto porcentaje de migrantes procedentes de zonas de bajo riesgo de EM contribuyen a reducir la prevalencia (199). Y el caso opuesto lo encontramos en la comarca de la Marina Alta (Alicante), donde una migración mayoritariamente noreuropea (zona de alto riesgo) eleva las cifras de prevalencia en un estudio de 1998 (223). La prevalencia de EM en población nacida en España en San Vicente es de 107,5 casos/100.000 habitantes no difiere significativamente de la prevalencia cruda (112 casos/100.000 habitantes), dado el bajo porcentaje de migrantes en nuestra población (6,2% frente 9,9% correspondiente a la media nacional de 2016 (INE), siendo además los migrantes a San Vicente de origen mayoritariamente europeo.

5.11 FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En el estudio de prevalencia y gracias a la multiplicidad de fuentes de información se ha logrado una gran exhaustividad en la detección de casos prevalentes; La búsqueda de casos en el circuito privado y de las Mutualidades de funcionarios aporta mayor sensibilidad en la detección de casos prevalentes. Sin embargo no debemos olvidar que el sistema ideal de información sobre casos de la enfermedad serían los registros prospectivos a nivel regional o nacional, al modo de los

países escandinavos, los registros colaborativos regionales (como el del Cemcat), o nacionales auspiciados por las sociedades científicas o internacionales (como el MSBase), que podrían proporcionar información fiable y precisa sobre la frecuencia de la EM.

En la actualidad las latencias diagnósticas se han reducido enormemente en EM gracias a la sensibilización médica y de la población, a la amplia difusión de equipos de RMN y a la sensibilidad de los criterios de McDonald para el diagnóstico precoz de la enfermedad (desde 7.2 años en los años 1980–1984 en USA a 0.63 años en 2000–2004) (35). En nuestro medio en la mayoría de los pacientes se está diagnosticando la enfermedad en el primer brote. Desde el punto de vista clínico destaca la homogeneidad y fiabilidad de las mediciones de EDSS, al haber sido realizadas por un único examinador y estar éste certificado para la aplicación de la EDSS en ensayos clínicos randomizados, ya que varios estudios han destacado que la variabilidad interobservador en la aplicación de la EDSS es alta (20), siendo la variabilidad interobservador mayor que la intraobservador (230).

Es importante en el cálculo de la incidencia que exista un periodo de seguimiento posterior al diagnóstico que permita confirmar dicho diagnóstico y excluir diagnósticos alternativos, que en nuestro estudio ha sido de al menos un año.

Como limitaciones cabe destacar que podría darse un sesgo de selección de casos que, habiendo sido diagnosticado entre 2005 y 2017, pudieran haber fallecido o haberse mudado antes del día de prevalencia, a lo largo de los 12 años del estudio de incidencia.

Además, en poblaciones pequeñas, por debajo de 200.000 habitantes como la nuestra, la detección de casos es más precisa y fiable que en grandes poblaciones, pero si bien este tamaño poblacional mejora el rendimiento en la recogida de casos, tiene la debilidad de generar intervalos de confianza muy amplios, donde variaciones de 1-2 casos pueden dar lugar a grandes cambios en las cifras de prevalencia.

6. CONCLUSIONES



1. La prevalencia cruda de EM en San Vicente del Raspeig (Alicante, España) en el día de prevalencia (31 de diciembre de 2018) alcanza los 112 casos por 100.000 habitantes (IC 95% 87,7-142,9) y la prevalencia estandarizada población europea es de 100 casos por 100.000 habitantes.
2. Las cifras de prevalencia de EM en San Vicente del Raspeig se encuentran en el rango de alto riesgo de EM definido por Kutzke.
3. La ratio mujer: varón es de 2,5:1. Para ambos sexos las cifras pico de prevalencia se encuentran por encima de los 45 años de edad. La EDSS media el día de prevalencia es de 2,6 puntos y el 86% de los pEM tienen un grado leve-moderado de discapacidad.
4. La forma clínica más frecuente es la Remitente recurrente sin actividad (65,6%). El 87,5% de los pacientes que disponen de RMN en el último año tenían una RMN libre de actividad. El 81% de los pEM reciben tratamiento y de ellos el 52% son TME de alta eficacia.
5. La incidencia para el periodo de estudio de 12 años (entre 31 de diciembre de 2005 y 31 de diciembre de 2017) es de 5 nuevos casos por 100.000 habitantes/año (IC 95% 3,6-7,1), siendo la incidencia en mujeres significativamente más alta que la incidencia en hombres (7,3 vs. 1,2).

6. Las siguientes tendencias en epidemiología mundial de EM se cumplen en nuestro estudio:
- a. Aumento de la prevalencia de la enfermedad
 - b. Aumento de prevalencia más pronunciado en mujeres que en varones
 - c. Ratio de género de predominio femenino
 - d. La ratio de género es más pronunciada con la edad
 - e. Aumento de incidencia en mujeres mayores de 40 años
 - f. Edad pico de casos prevalentes más tardío
 - g. Aumento de las formas recurrentes frente a las formas progresivas

7. BIBLIOGRAFIA

1. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622-36.
2. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26(14):1816-21.
3. Magyari M, Sorensen PS. The changing course of multiple sclerosis: rising incidence, change in geographic distribution, disease course, and prognosis. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(3):320-6.
4. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*. 2018:1.
5. Tintore M, Cobo-Calvo A, Carbonell P, Arrambide G, Otero-Romero S, Rio J, et al. Effect of Changes in MS Diagnostic Criteria Over 25 Years on Time to Treatment and Prognosis in Patients With Clinically Isolated Syndrome. *Neurology*. 2021;97(17):e1641-e52.
6. Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, Cutter G, Kremenchutzky M, Oger J, et al. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFNbeta-1b trial. *Neurology*. 2012;78(17):1315-22.
7. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:13-25.
8. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(4):406-19.
9. Mayo L, Quintana FJ, Weiner HL. The innate immune system in demyelinating disease. *Immunological reviews*. 2012;248(1):170-87.
10. Bar-Or A. Multiple sclerosis and related disorders: evolving pathophysiological insights. *The Lancet Neurology*. 2016;15(1):9-11.
11. Liblau RS, Gonzalez-Dunia D, Wiendl H, Zipp F. Neurons as targets for T cells in the nervous system. *Trends in neurosciences*. 2013;36(6):315-24.
12. Fernández Ó. Retos futuros de la esclerosis múltiple. *Medicina clinica*. 2014;143:44-7.
13. Prineas JW, Barnard RO, Revesz T, Kwon EE, Sharer L, Cho ES. Multiple sclerosis. Pathology of recurrent lesions. *Brain : a journal of neurology*. 1993;116 (Pt 3):681-93.

14. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, Rovaris M, Sormani MP, Barkhof F, et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology*. 2010;74(23):1868-76.
15. Matthews PM, Roncaroli F, Waldman A, Sormani MP, De Stefano N, Giovannoni G, et al. A practical review of the neuropathology and neuroimaging of multiple sclerosis. *Practical neurology*. 2016;16(4):279-87.
16. Filippi M, Rocca MA. MRI evidence for multiple sclerosis as a diffuse disease of the central nervous system. *J Neurol*. 2005;252 Suppl 5:v16-24.
17. Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, Carassiti D, Radotra B, Gentleman SM, et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 2011;134(Pt 9):2755-71.
18. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2001;50(1):121-7.
19. Kurtzke JF. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 1955;5(8):580-3.
20. Amato MP, Fratiglioni L, Groppi C, Siracusa G, Amaducci L. Interrater reliability in assessing functional systems and disability on the Kurtzke scale in multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 1988;45(7):746-8.
21. Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet*. 1999;353(9157):964-9.
22. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol*. 2014;72 Suppl 1:1-5.
23. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain : a journal of neurology*. 2006;129(Pt 3):606-16.
24. Rocca MA, Mezzapesa DM, Falini A, Ghezzi A, Martinelli V, Scotti G, et al. Evidence for axonal pathology and adaptive cortical reorganization in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *NeuroImage*. 2003;18(4):847-55.
25. Rocca MA, Filippi M. Functional MRI in multiple sclerosis. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2007;17 Suppl 1:36S-41S.
26. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology*. 1996;46(4):907-11.

27. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2000;343(20):1430-8.
28. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
29. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(2):96-120.
30. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*. 2011;69(2):292-302.
31. 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. *Ann N Y Acad Sci*. 1965;122:552-68.
32. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of neurology*. 1983;13(3):227-31.
33. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of neurology*. 2005;58(6):840-6.
34. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2018;17(2):162-73.
35. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2016;9 Suppl 1:S5-S48.
36. Gaetani L, Prosperini L, Mancini A, Eusebi P, Cerri MC, Pozzilli C, et al. 2017 revisions of McDonald criteria shorten the time to diagnosis of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *J Neurol*. 2018;265(11):2684-7.
37. Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Hadjimichael O, Campagnolo D, Vollmer T. Changes in the ascertainment of multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65(7):1066-70.
38. Chalmer TA, Baggesen LM, Norgaard M, Koch-Henriksen N, Magyari M, Sorensen PS, et al. Early versus later treatment start in multiple sclerosis: a register-based cohort study. *Eur J Neurol*. 2018;25(10):1262-e110.
39. Koch-Henriksen N, Magyari M. Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis. *Nature reviews Neurology*. 2021;17(11):676-88.

40. Axisa PP, Hafler DA. Multiple sclerosis: genetics, biomarkers, treatments. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(3):345-53.
41. Fernandez O, Delvecchio M, Edan G, Fredrikson S, Giovannoni G, Hartung HP, et al. Survey of diagnostic and treatment practices for multiple sclerosis (MS) in Europe. Part 2: Progressive MS, paediatric MS, pregnancy and general management. *Eur J Neurol*. 2018;25(5):739-46.
42. Fernandez O, Delvecchio M, Edan G, Fredrikson S, Giovannoni G, Hartung HP, et al. Survey of diagnostic and treatment practices for multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2017;24(3):516-22.
43. Hauser SL, Chan JR, Oksenberg JR. Multiple sclerosis: Prospects and promise. *Annals of neurology*. 2013;74(3):317-27.
44. Cree B, Gourraud PA, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, Gelfand JM, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Annals of neurology*. 2016.
45. Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis - success from bench to bedside. *Nature reviews Neurology*. 2019;15(1):53-8.
46. Freedman MS, Abdoli M. Evaluating response to disease-modifying therapy in relapsing multiple sclerosis. *Expert review of neurotherapeutics*. 2015;15(4):407-23.
47. Havrdova E, Galetta S, Stefoski D, Comi G. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74 Suppl 3:S3-7.
48. Greenfield AL, Hauser SL. B-cell Therapy for Multiple Sclerosis: Entering an era. *Annals of neurology*. 2018;83(1):13-26.
49. Bourdette D. Rituximab for treating multiple sclerosis: Off-label but on target. *Neurology*. 2016;87(20):2070-1.
50. Massacesi L, Tramacere I, Amoroso S, Battaglia MA, Benedetti MD, Filippini G, et al. Azathioprine versus beta interferons for relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre randomized non-inferiority trial. *PloS one*. 2014;9(11):e113371.
51. Ransohoff RM, Hafler DA, Lucchinetti CF. Multiple sclerosis-a quiet revolution. *Nature reviews Neurology*. 2015;11(3):134-42.
52. Ernstsson O, Gyllensten H, Alexanderson K, Tinghog P, Friberg E, Norlund A. Cost of Illness of Multiple Sclerosis - A Systematic Review. *PloS one*. 2016;11(7):e0159129.
53. Flachenecker P, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, European Multiple Sclerosis P. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. *Mult Scler*. 2017;23(2_suppl):78-90.

54. Okuda DT, Mowry EM, Cree BA, Crabtree EC, Goodin DS, Waubant E, et al. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2011;76(8):686-92.
55. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 2008;131(Pt 3):808-17.
56. Tintore M, Rovira A, Rio J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 2015;138(Pt 7):1863-74.
57. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain : a journal of neurology*. 2010;133(Pt 7):1914-29.
58. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology*. 2006;66(2):172-7.
59. Zurawski J, Glanz BI, Chua A, Lokhande H, Rotstein D, Weiner H, et al. Time between expanded disability status scale (EDSS) scores. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2019;30:98-103.
60. Burkill S, Montgomery S, Hajiebrahimi M, Hillert J, Olsson T, Bahmanyar S. Mortality trends for multiple sclerosis patients in Sweden from 1968 to 2012. *Neurology*. 2017;89(6):555-62.
61. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013;81(2):184-92.
62. Koch-Henriksen N, Laursen B, Stenager E, Magyari M. Excess mortality among patients with multiple sclerosis in Denmark has dropped significantly over the past six decades: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(8):626-31.
63. Lunde HMB, Assmus J, Myhr KM, Bo L, Grytten N. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(8):621-5.
64. Rotstein DL, Chen H, Wilton AS, Kwong JC, Marrie RA, Gozdyra P, et al. Temporal trends in multiple sclerosis prevalence and incidence in a large population. *Neurology*. 2018;90(16):e1435-e41.
65. Sorensen PS, Sellebjerg F, Hartung HP, Montalban X, Comi G, Tintore M. The apparently milder course of multiple sclerosis: changes in the diagnostic criteria, therapy and natural history. *Brain : a journal of neurology*. 2020;143(9):2637-52.
66. JM L, RM S, Harris, MC T. A dictionary of epidemiology. 4a ed. Nueva York: Oxford University Press; 2001.

67. Royo Bordonado M, Damián Moreno J. Método epidemiológico. Madrid: Escuela nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III Ministerio de Ciencia e Innovación; 2009.
68. Otero Romero S. El método epidemiológico: conceptos generales y características específicas en la esclerosis múltiple. In: Izquierdo Ayuso G, Álvarez Cermeño J, editors. Monografías en Esclerosis Múltiple. XI: Acción Médica; 2011.
69. Poser CM. Multiple sclerosis trait: the premorbid stage of multiple sclerosis. A hypothesis. *Acta Neurol Scand*. 2004;109(4):239-43.
70. Otero Romero S. Epidemiología de la Esclerosis Múltiple en Catalunya: Universidad Autónoma de Barcelona; 2015.
71. Fernández O, Casabona J, Dean G. Protocolo epidemiológico de esclerosis múltiple. Reunión extraordinaria de la Sociedad Española de Neurología Palma de Mallorca 1989. .
72. Zivadinov R, Iona L, Monti-Bragadin L, Bosco A, Jurjevic A, Taus C, et al. The Use of Standardized Incidence and Prevalence Rates in Epidemiological Studies on Multiple Sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2003;22(1):65-74.
73. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2001;22(2):117-39.
74. Flachenecker P, Buckow K, Pugliatti M, Kes VB, Battaglia MA, Boyko A, et al. Multiple sclerosis registries in Europe - results of a systematic survey. *Mult Scler*. 2014;20(11):1523-32.
75. Koch-Henriksen N. The Danish Multiple Sclerosis Registry: a 50-year follow-up. *Mult Scler*. 1999;5(4):293-6.
76. Otero J, Batlle I, Bonaventura L, Brieva C, Bufill A, Cano O, 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.
77. Glaser A, Stahmann A, Meissner T, Flachenecker P, Horakova D, Zaratin P, et al. Multiple sclerosis registries in Europe - An updated mapping survey. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;27:171-8.
78. Nelson LM, Wallin MT, Marrie RA, Culpepper WJ, Langer-Gould A, Campbell J, et al. A new way to estimate neurologic disease prevalence in the United States: Illustrated with MS. *Neurology*. 2019;92(10):469-80.
79. Flachenecker P, Buckow K, Pugliatti M, Kes VB, Battaglia MA, Boyko A, et al. Multiple sclerosis registries in Europe - results of a systematic survey. *Mult Scler*. 2014;20(11):1523-32.
80. Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, Nelson LM, Langer-Gould A, Marrie RA, et al. The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data. *Neurology*. 2019;92(10):e1029-e40.

81. Briggs FB, Hill E. Estimating the prevalence of multiple sclerosis using 56.6 million electronic health records from the United States. *Mult Scler.* 2019;1352458519864681.
82. Baranzini SE, Oksenberg JR. The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years. *Trends Genet.* 2017;33(12):960-70.
83. Amato MP, Derfuss T, Hemmer B, Liblau R, Montalban X, Soelberg Sorensen P, et al. Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016ECTRIMS focused workshop. *Mult Scler.* 2017;1352458516686847.
84. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. *Semin Neurol.* 2016;36(2):103-14.
85. Tremlett H, Zhu F, Ascherio A, Munger KL. Sun exposure over the life course and associations with multiple sclerosis. *Neurology.* 2018;90(14):e1191-e9.
86. Arruti M, Castillo-Trivino T, Egues N, Olascoaga J. [Smoking and multiple sclerosis]. *Revista de neurologia.* 2015;60(4):169-78.
87. RS A. Disseminated sclerosis in North Wales: an inquiry into its incidence, frequency, distribution and other etiological factors. *Brain* 1931;53:391-430.
88. Bever CT, Jr., Wallin MT. Tribute to John F. Kurtzke, MD, FACP, FAAN: 1926-2015. *Mult Scler.* 2016;22(3):267-8.
89. Kurtzke JF. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clinical microbiology reviews.* 1993;6(4):382-427.
90. Kurtzke JF. Geography in multiple sclerosis. *J Neurol.* 1977;215(1):1-26.
91. Kurtzke JF. Geographic distribution of multiple sclerosis: An update with special reference to Europe and the Mediterranean region. *Acta Neurol Scand.* 1980;62(2):65-80.
92. Kurtzke JF. Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim's progress. *Brain : a journal of neurology.* 2013;136(Pt 9):2904-17.
93. Rosati G. Descriptive epidemiology of multiple sclerosis in Europe in the 1980s: a critical overview. *Annals of neurology.* 1994;36:164-74.
94. Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology.* 2008;71(2):129-35.
95. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology.* 2010(9):520-32.
96. Simpson S, Jr., 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.

97. Simpson S, Jr., Wang W, Otahal P, Blizzard L, van der Mei IAF, Taylor BV. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(11):1193-200.
98. Melcon MO, Correale J, Melcon CM. Is it time for a new global classification of multiple sclerosis? *J Neurol Sci*. 2014;344(1-2):171-81.
99. Wade BJ. Spatial analysis of global prevalence of multiple sclerosis suggests need for an updated prevalence scale. *Mult Scler Int*. 2014;2014:124578.
100. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022-4.
101. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, Gebrehiwot TT, Hay SI, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019;18(3):269-85.
102. Trojano M, Lucchese G, Graziano G, Taylor BV, Simpson S, Jr., Lepore V, et al. Geographical variations in sex ratio trends over time in multiple sclerosis. *PLoS one*. 2012;7(10):e48078.
103. Kingwell E, Marriott JJ, Jette N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMJ*. 2013;13:128.
104. Koch-Henriksen N, Thygesen LC, Stenager E, Laursen B, Magyari M. Incidence of MS has increased markedly over six decades in Denmark particularly with late onset and in women. *Neurology*. 2018;90(22):e1954-e63.
105. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2001;2(9):777-80.
106. Tintoré M, Tur C. Understanding the role of gender and hormones in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(5):518-9.
107. Harbo F, Gold R, Tintoré M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013;6(4):237-48.
108. Ramagopalan S, Yee I, Byrnes J, Guimond C, Ebers G, Sadovnick D. Term pregnancies and the clinical characteristics of multiple sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(8):793-5.
109. Zuluaga MI, Otero-Romero S, Rovira A, Perez-Hoyos S, Arrambide G, Negrotto L, et al. Menarche, pregnancies, and breastfeeding do not modify long-term prognosis in multiple sclerosis. *Neurology*. 2019;92(13):e1507-e16.
110. Cruz-Orengo L, Daniels BP, Dorsey D, Basak SA, Grajales-Reyes JG, McCandless EE, et al. Enhanced sphingosine-1-phosphate receptor 2 expression

underlies female CNS autoimmunity susceptibility. *J Clin Invest.* 2014;124(6):2571-84.

111. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinvis-Tourniaire P, Adeleine P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain : a journal of neurology.* 2004;127(Pt 6):1353-60.

112. Dobson R, Ramagopalan S, Giovannoni G. The effect of gender in clinically isolated syndrome (CIS): a meta-analysis. *Mult Scler.* 2012;18(5):600-4.

113. Bergamaschi R, Quaglini S, Trojano M, Amato MP, Tavazzi E, Paolicelli D, et al. Early prediction of the long term evolution of multiple sclerosis: the Bayesian Risk Estimate for Multiple Sclerosis (BREMS) score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(7):757-9.

114. Airas L. Hormonal and gender-related immune changes in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2015;132(199):62-70.

115. Ribbons KA, McElduff P, Boz C, Trojano M, Izquierdo G, Duquette P, et al. Male Sex Is Independently Associated with Faster Disability Accumulation in Relapse-Onset MS but Not in Primary Progressive MS. *PloS one.* 2015;10(6):e0122686.

116. Bove R, Chitnis T, Houtchens M. Menopause in multiple sclerosis: therapeutic considerations. *J Neurol.* 2014;261(7):1257-68.

117. Manouchehrinia A, Beiki O, Hillert J. Clinical course of multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *Mult Scler.* 2017;23(11):1488-95.

118. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi MMX, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology.* 1997;120 (Pt 6):1085-96.

119. Ramagopalan, Byrnesa, Ortona, Dymenta, Guimondc, Yeec, et al. Sex ratio of multiple sclerosis and clinical phenotype. *European Journal of Neurology* 2010;17:634-7.

120. Bove R, Chitnis T. Sexual disparities in the incidence and course of MS. *Clinical immunology (Orlando, Fla).* 2013;149(2):201-10.

121. Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, Ramanathan M, Benedict RHB, Zivadinov R, et al. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nature reviews Neurology.* 2019;15(6):329-42.

122. [http: www.bancomundial.org](http://www.bancomundial.org) [5/10/2020]

123. Heydarpour P, Khoshkish S, Abtahi S, Moradi-Lakeh M, Sahraian MA. Multiple Sclerosis Epidemiology in Middle East and North Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology.* 2015;44(4):232-44.

124. Eskandarieh S, Heydarpour P, Minagar A, Pourmand S, Sahraian MA. Multiple Sclerosis Epidemiology in East Asia, South East Asia and South Asia: A Systematic Review. *Neuroepidemiology*. 2016;46(3):209-21.
125. Azami M, YektaKooshali MH, Shohani M, Khorshidi A, Mahmudi L. Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2019;14(4):e0214738.
126. Makhani N, Morrow SA, Fisk J, Evans C, Beland SG, Kulaga S, et al. MS incidence and prevalence in Africa, Asia, Australia and New Zealand: A systematic review. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2014;3(1):48-60.
127. Rivera VM, Medina MT, Duron RM, Macias MA. Multiple sclerosis care in Latin America. *Neurology*. 2014;82(18):1660-1.
128. Cristiano E, Rojas JI. Multiple sclerosis epidemiology in Latin America: An updated survey. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2017;3(2):2055217317715050.
129. Negrotto L, Correale J. Evolution of multiple sclerosis prevalence and phenotype in Latin America. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2018;22:97-102.
130. Risco J, Maldonado H, Luna L, Osada J, Ruiz P, Juarez A, et al. Latitudinal prevalence gradient of multiple sclerosis in Latin America. *Mult Scler*. 2011;17(9):1055-9.
131. Flores J, Gonzalez 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. *Mult Scler Int*. 2012;2012:292631.
132. Cristiano E, Patrucco L, Miguez J, Giunta D, Correale J, Fiol M, et al. Increasing prevalence of multiple sclerosis in Buenos Aires, Argentina. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2016;9:91-4.
133. Cristiano E, Patrucco L, Miguez J, Giunta D, Peroni J, Rojas JI. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Buenos Aires: a 22 year health maintenance organization based study. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2016;37(10):1621-6.
134. Beck CA, Metz LM, Svenson LW, Patten SB. Regional variation of multiple sclerosis prevalence in Canada. *Mult Scler*. 2005;11(5):516-9.
135. Hader WJ, Yee IM. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Saskatoon, Saskatchewan. *Neurology*. 2007;69(12):1224-9.
136. Al-Sakran LH, Marrie RA, Blackburn DF, Knox KB, Evans CD. Establishing the Incidence and Prevalence of Multiple Sclerosis in Saskatchewan. *Can J Neurol Sci*. 2018;45(3):295-303.

137. Svenson LW, Warren S, Warren KG, Metz LM, Patten SB, Schopflocher DP. Prevalence of multiple sclerosis in First Nations people of Alberta. *Can J Neurol Sci.* 2007;34(2):175-80.
138. Kingwell E, Zhu F, Marrie RA, Fisk JD, Wolfson C, Warren S, et al. High incidence and increasing prevalence of multiple sclerosis in British Columbia, Canada: findings from over two decades (1991-2010). *J Neurol.* 2015;262(10):2352-63.
139. Warren SA, Svenson LW, Warren KG. Contribution of incidence to increasing prevalence of multiple sclerosis in Alberta, Canada. *Mult Scler.* 2008;14(7):872-9.
140. Marrie RA, Yu N, Blanchard J, Leung S, Elliott L. The rising prevalence and changing age distribution of multiple sclerosis in Manitoba. *Neurology.* 2010;74(6):465-71.
141. Marrie RA, Fisk JD, Stadnyk KJ, Yu BN, Tremlett H, Wolfson C, et al. The incidence and prevalence of multiple sclerosis in Nova Scotia, Canada. *Can J Neurol Sci.* 2013;40(6):824-31.
142. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *The Lancet Neurology.* 2006;5(11):932-6.
143. Mayr WT, Pittock SJ, McClelland RL, Jorgensen NW, Noseworthy JH, Rodriguez M. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985-2000. *Neurology.* 2003;61(10):1373-7.
144. McCall MG, Brereton TL, Dawson A, Millingen K, Sutherland JM, Acheson ED. Frequency of multiple sclerosis in three Australian cities--Perth, Newcastle, and Hobart. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1968;31(1):1-9.
145. Hammond SR, McLeod JG, Millingen KS, Stewart-Wynne EG, English D, Holland JT, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in three Australian cities: Perth, Newcastle and Hobart. *Brain : a journal of neurology.* 1988;111 (Pt 1):1-25.
146. Barnett MH, Williams DB, Day S, Macaskill P, McLeod JG. Progressive increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia: a 35-year study. *J Neurol Sci.* 2003;213(1-2):1-6.
147. Ribbons K, Lea R, Tiedeman C, Mackenzie L, Lechner-Scott J. Ongoing increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia: A 50-year study. *Mult Scler.* 2016.
148. Simpson S, Jr., 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(2):180-7.
149. Skegg DC, Corwin PA, Craven RS, Malloch JA, Pollock M. Occurrence of multiple sclerosis in the north and south of New Zealand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987;50(2):134-9.

150. Taylor BV, Pearson JF, Clarke G, Mason DF, Abernethy DA, Willoughby E, et al. MS prevalence in New Zealand, an ethnically and latitudinally diverse country. *Mult Scler.* 2010;16(12):1422-31.
151. Alla S, Pearson J, Debernard L, Miller D, Mason D. The increasing prevalence of multiple sclerosis in New Zealand. *Neuroepidemiology.* 2014;42(3):154-60.
152. 2020 MS Barometer. . Brussels: European MS Platform. ; 2020.
153. Berg-Hansen P, Moen SM, Harbo HF, Celius EG. High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway. *Mult Scler.* 2014;20(13):1780-2.
154. Bezzini D, Battaglia MA. *Multiple Sclerosis Epidemiology in Europe. MS, bench to bedside.* Switzerland Springer; 2017.
155. Magyari M, Joensen H, Laursen B, Koch-Henriksen N. The Danish Multiple Sclerosis Registry. *Brain Behav.* 2021;11(1):e01921.
156. 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(1):76-84.
157. El Adssi H, Debouverie M, Guillemin F, Group L. Estimating the prevalence and incidence of multiple sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method. *Mult Scler.* 2012;18(9):1244-50.
158. Sagnes-Raffy C, Gourraud PA, Hannon V, Bourrel R, Laffontan MA, Gaulene MC, et al. [Multiple sclerosis in Haute-Garonne: an important underestimation of case numbers]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2010;58(1):23-31.
159. Bezzini D, Battaglia MA. *Multiple Sclerosis Epidemiology in Europe.* Adv Exp Med Biol. 2017;958:141-59.
160. Boyko A, Melnikov M. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies. *Brain Sci.* 2020;10(5).
161. Boyko A, Smirnova N, Petrov S, Gusev E. Epidemiology of MS in Russia, a historical review. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders.* 2016;1(1).
162. Bargagli AM, 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.
163. Oliveras de la Riva C, Aragonés J, Meracdé J. Estudio de la incidencia relativa y absoluta de la esclerosis múltiple en nuestra región. *An Med Clin (Barcelona).* 1968;54:13-5.

164. Dean G, McLoughlin H, Brady R, Adelstein AM, Tallet-Williams J, Elian M. Multiple sclerosis amongst immigrants in Greater London. . British medical journal. 1976(1):861-4.
165. Dean G, Elian M. Epidemiological data for multiple sclerosis in Greece. Neuroepidemiology. 1985;4(1):59-60.
166. Fernandez O, Izquierdo G, Campos VM, Pastor M. [Epidemiology of multiple sclerosis in the province of Malaga (Spain). A prevalence study]. Neurologia. 1986;1(1):3-5.
167. Bufill E, Blesa R, Galan I, Dean G. Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona, Catalonia, northern Spain. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995;58(5):577-81.
168. 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.
169. Sempere AP, Claveria LE, Duarte J, Coria F, Cabezas C. Multiple sclerosis in Spain. Neurology. 1995;45(1):202.
170. Candelieri-Merlicco A, Valero-Delgado F, Martínez-Vidal S, Lastres-Arias Mdel C, Aparicio-Castro E, Toledo-Romero F, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Health District III, Murcia, Spain. Multiple sclerosis and related disorders. 2016;9:31-5.
171. Sosa M, Betamcor P, Rosas C, Navarro M. La esclerosis múltiple en la provincia de Las Palmas. Arch Neurobiol. 1983;46:161-6.
172. Barduzal S, Oliveros A, Manubens J, Moreales F. Esclerosis múltiple: estudio epidemiológico retrospectivo en Aragón (1975-1895). Neurología (Barcelona). 1987;2:97-100.
173. Ruiz J, Ortín A, López J, Cacho J. Epidemiología de la esclerosis múltiple (Salamanca y Zamora). Neurología (Barcelona) 1988;3 (Supl):57.
174. Ruíz Ezquerro J, López García M, Campos Blanco D, Gómez Sánchez J, Martínez Prieto M. Epidemiología de la esclerosis múltiple en Zamora. Revista de neurologia. 2000;30:1093.
175. Matias-Guiu J, Bolumar F, Martín R, Insa R, Casquero P, Molto JM, et al. Multiple sclerosis in Spain: an epidemiological study of the Alcoy health region, Valencia. Acta Neurol Scand. 1990;81(6):479-83.
176. Bufill E, Blesa R. High prevalence of multiple sclerosis in Catalanian area. In: conference IM, editor. 1988.
177. Garcia JR, Rodriguez S, Sosa Henriquez M, Batista E, Corujo E, Font de Mora Turon A, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Lanzarote (Canary Islands). Neurology. 1989;39(2 Pt 1):265-7.

178. Antón A, Martínez-Lage L, Maraví E, Gállego, Castro P, Villanueva J. Epidemiología y aspectos clinico-evolutivos de la esclerosis múltiple en Navarra. *Neurología* 1991;6:160-9.
179. Fernandez O, Luque G, San Roman 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.
180. Uria DF, Abad P, Calatayud MT, Virgala P, Diaz A, Chamizo C, et al. Multiple sclerosis in Gijon health district, Asturias, northern Spain. *Acta Neurol Scand*. 1997;96(6):375-9.
181. Modrego Pardo PJ, Latorre MA, Lopez A, Errea JM. Prevalence of multiple sclerosis in the province of Teruel, Spain. *J Neurol*. 1997;244(3):182-5.
182. Callén A, Turbau J, Martínez Yélamos A, Martín Ozaeta G, Hernández R, Arbizu T. Estudio de la incidencia de la esclerosis múltiple en la región sanitaria Costa de Ponent durante 10 años consecutivos. *Neurología*. 1999(14):79.
183. Mallada-Frechín J, Matías-Guiu J, Martín R, López-Arlandis JMC-C, JM., Beltrán I, Moltó J, et al. Prevalencia de la esclerosis múltiple en el área sanitaria de Alcoi. *Revista de neurologia*. 2000;30(12):1131-4.
184. Mallada-Frechín J, Matías-Guiu J, Martín R, López-Arlandis JMC-C, JM., Beltrán I, Moltó J, et al. Incidencia de la esclerosis múltiple en el área sanitaria de Alcoi. Estudio de 12 años (1986-1997). 2000;30:1128-31.
185. Benito-Leon J, Martin E, Vela L, Villar ME, Felgueroso B, Marrero C, et al. Multiple sclerosis in Mostoles, central Spain. *Acta Neurol Scand*. 1998;98(4):238-42.
186. Tola MA, Yugueros MI, Fernandez-Buey N, Fernandez-Herranz R. Prevalence of multiple sclerosis in Valladolid, northern Spain. *J Neurol*. 1999;246(3):170-4.
187. Garcia-Gallego A, Morera-Guitart J. [Prevalence and characteristics of multiple sclerosis in the health district of the Marina Alta]. *Revista de neurologia*. 2002;34(8):732-7.
188. Antigüedad A, Mendíbe M. Epidemiología de la esclerosis múltiple en Vizcaya. In: Matías-Guiu J, Fernández O, editors. *Epidemiología de la esclerosis múltiple en España*. Barcelona: Prous Science; 2001. p. 121-5.
189. Casquero P, Villoslada P, Montalban X, Torrent M. Frequency of multiple sclerosis in Menorca, Balearic islands, Spain. *Neuroepidemiology*. 2001;20(2):129-33.
190. Hernandez 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.
191. E M, O C, V C, A Cn, G Mn-O, A Yl. Estudio de la incidencia de la esclerosis múltiple en la región sanitaria Costa de Ponent durante 15 años consecutivos. *Neurologia*. 2002;17:108.

192. Fernández O, Fernández VE, Guerrero M. Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2015;11(77):4601-9.
193. Aladro Y, Alemany MJ, Perez-Vieitez MC, Amela R, Conde M, Reyes MP, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Las Palmas, Canary Islands, Spain. *Neuroepidemiology*. 2005;24(1-2):70-5.
194. Ares B, Prieto JM, Lema M, Dapena D, Arias M, Noya M. Prevalence of multiple sclerosis in Santiago de Compostela (Galicia, Spain). *Mult Scler*. 2007;13(2):262-4.
195. Modrego PJ, Pina MA. Trends in prevalence and incidence of multiple sclerosis in Bajo Aragon, Spain. *J Neurol Sci*. 2003;216(1):89-93.
196. Hernández Ramos F. *Epidemiología de la esclerosis múltiple en la isla de Lanzarote y sus variaciones en los últimos años*. : Universidad de Sevilla; 2007.
197. Fernandez O, Fernandez V, Guerrero M, Leon A, Lopez-Madronea JC, Alonso A, et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler*. 2012;18(3):372-6.
198. Fernández-Díaz E, Palazón-García E, Gracia-Gil J, Hernández-Fernández F, Díaz-Maroto I, Rallo B, et al. Epidemiología de la esclerosis múltiple en Albacete. *Neurología* 2010;25(C):169.
199. 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.
200. 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.
201. Bartulos Iglesias M, Marzo Sola ME, Estrella Ruiz LA, Bravo Anguiano Y. Epidemiological study of multiple sclerosis in La Rioja. *Neurología*. 2015;30(9):552-60.
202. Otero-Romero S, Ramio-Torrenta 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(1-2):146-50.
203. Batlle Nadal J, Martín Ozaeta G, Mañé Martínez M, Ortiz Castellón N. Esclerosis Múltiple en la provincia de Tarragona. Registro de población a enero de 2014. *Neurología*. 2014;29(Esp Congr):71.
204. Carreón-Guarnizo., Andreu-Reinón., Hernández-Clares. Cn-SnC-T, Sola-Roca. P-VGa-E, Martín-Fernández. Mn-AMGI-C, Meca-Lallana. Prevalencia de la esclerosis múltiple en la Región de Murcia. *Revista de neurología*. 2016;62(9):396-402.

205. Llaneza González M. Epidemiología de la Esclerosis Múltiple en el Área Sanitaria de Ferrol: Universidad da Coruña; 2016.
206. Costa Arpin E, Naveiro Soneira J, Lema Bouzas M, Gonzalez Quintela A, Prieto Gonzalez JM. Epidemiology of multiple sclerosis in Santiago de Compostela (Spain). *Acta Neurol Scand.* 2020;142(3):267-74.
207. Fraga González C. Epidemiología de la esclerosis múltiple en la ciudad de Ourense: Universidad de Vigo; 2018.
208. Garcia-Estevez DA, Fraga-Gonzalez C, Ramos-Pacho ME, Lopez-Diaz LM, Pardo-Parrado M, Prieto JM. [The prevalence of multiple sclerosis in the city of Ourense, Galicia, in the north-west of the Iberian Peninsula]. *Revista de neurologia.* 2020;71(1):19-25.
209. Pérez Carmona N, Pérez Sempere A. Prevalence of multiple sclerosis in San Vicente del Raspeig, Spain: a population based study. *Multiple Sclerosis Journal.* 2017;Oct (23):680–975.
210. Calculadora de renta anual bruta 2017 por municipios <https://datosmacro.expansion.com/mercado-laboral/renta/espana/municipios> [20/10/2019].
211. Informe Indicadores Urbanos 2017 [press release]. www.ine.es/prensa/prensa.htm 2017.
212. <https://www.ayuntamiento.es/san-vicente-del-raspeig> [12/3/18].
213. Butzkueven H, Chapman J, Cristiano E, Grand'Maison F, Hoffmann M, Izquierdo G, et al. MSBase: an international, online registry and platform for collaborative outcomes research in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006;12(6):769-74.
214. Lawers C, editor La conciliación desde la gestión. 53 congreso de la Sociedad de Farmacia Hospitalaria; 2008; Valencia.
215. <http://www.san.gva.es/web/dgcal/sistema-de-informacion-poblacional-sip> [5/9/2018].
216. Rovira A, Wattjes MP, Tintore M, Tur C, Yousry TA, Sormani MP, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nature reviews Neurology.* 2015;11(8):471-82.
217. Eurostat. Revision of the European Standard population . . (2013).
218. Naing NN. Easy way to learn standardization : direct and indirect methods. *Malays J Med Sci.* 2000;7(1):10-5.
219. Instrucción 16/2015/30/15. Comité asesor para el tto de la EM. Conselleria de Sanidad de la Comunidad Valenciana. .

220. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2018;378(2):169-80.
221. Instituto Nacional de Estadística <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t20/e245/p05/a2007/10/&file=00003003.px&L=02017> [12/2/2019].
222. Cardenas-Robledo S, Otero-Romero S, Passarell-Bacardit MA, Carbonell-Mirabent P, Sastre-Garriga J, Montalban X, et al. Multiple sclerosis is associated with higher comorbidity and health care resource use: A population-based, case-control study in a western Mediterranean region. *Eur J Neurol*. 2021;28(12):4124-34.
223. García-Gallego A, Morera-Guitart J. Prevalencia y características de la esclerosis múltiple en el distrito sanitario de Marina Alta. *Revista de neurologia*. 2002;34 (8):732-7.
224. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):215-37.
225. Freedman MS. Are we in need of NEDA? *Mult Scler*. 2016;22(1):5-6.
226. Fernandez O, Fernandez V, Arbizu T, Izquierdo G, Bosca I, Arroyo R, et al. Characteristics of multiple sclerosis at onset and delay of diagnosis and treatment in Spain (the Novo Study). *J Neurol*. 2010;257(9):1500-7.
227. Perez-Carmona N, Fernandez-Jover E, Sempere AP. [Epidemiology of multiple sclerosis in Spain]. *Rev Neurol*. 2019;69(1):32-8.
228. Cabero A, Isla An. Incidence of multiple sclerosis among European Economic Area populations, 1985-2009- the framework for monitoring. *BMC Neurology* 2013;13:58.
229. Kurtzke JF. An evaluation of the geographic distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1966;42:Suppl 19:91+.
230. Goodkin DE, Cookfair D, Wende K, Bourdette D, Pullicino P, Scherokman B, et al. Inter- and intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Neurology*. 1992;42(4):859-63.
231. Patsopoulos NA, Bayer Pharma MSGWG, Steering Committees of Studies Evaluating I-b, a CCRA, Consortium AN, GeneMsa, et al. Genome-wide meta-analysis identifies novel multiple sclerosis susceptibility loci. *Annals of neurology*. 2011;70(6):897-912.
232. Río J, Montalbán X. Descripción actual de la esclerosis múltiple. *Medicina clínica*. 2014;143:3-6.
233. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2016;34(4):919-39.

234. Cristiano E, Rojas J, Romano M, Frider N, Machnicki G, Giunta D, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Mult Scler*. 2013;19(7):844-54.

235. Dunn SE, Gunde E, Lee H. Sex-Based Differences in Multiple Sclerosis (MS): Part II: Rising Incidence of Multiple Sclerosis in Women and the Vulnerability of Men to Progression of this Disease. *Current topics in behavioral neurosciences*. 2015;26:57-86.

8. ANEXO: PUBLICACIONES

MULTIPLE SCLEROSIS PREVALENCE AND INCIDENCE IN SAN VICENTE DEL RASPEIG, SPAIN

Natalia Perez-Carmona^a, Juana Gimenez-Martinez^b, Cristina Borrego-Honrubia^c, Angel P. Sempere^b

^a Neurology Section, Hospital San Vicente del Raspeig, Spain

^b Neurology Service, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante 03010, Spain ^c Health Psychology Department, University of Alicante, Alicante, Spain

Keywords: Multiple sclerosis Epidemiology Prevalence Incidence Therapy

ABSTRACT

Background: Changes in the demographic epidemiology of multiple sclerosis (MS) may challenge the view of a latitudinal gradient in the distribution of MS. The objective of this study was to assess the incidence and prevalence of MS in addition to information on MS phenotypes and the use of disease modifying therapies (DMTs) in San Vicente del Raspeig in south eastern Spain.

Methods: This was a prospective epidemiological study of MS in San Vicente del Raspeig (population of 57,175 inhabitants based on the 2017 census) from 2005 to 2018. Multiple sources were used to identify MS cases. We considered as prevalent and incident cases all patients who satisfied either the criteria of

Poser for clinically or laboratory-supported definite MS, or McDonald criteria. MS phenotypes were defined according to the 2013 revisions.

Results: For the prevalence date 64 patients were identified. The non-adjusted prevalence was 111.9 (95% CI: 87.7–142.9) cases per 100,000 inhabitants; the prevalence was 159.3 cases per 100,000 inhabitants for women and 63.6 cases per 100,000 inhabitants for men. The female-to-male ratio was 2.6:1. The age-adjusted prevalence for the European standard population was 107 cases per 100,000 inhabitants. During the study period, the incidence was 5 cases per 100,000 inhabitants per year. Most patients were being treated with DMTs (81.3%). MS was active in at least 12.5% of patients.

Conclusions: The results are consistent with the increased risk of MS in Spain observed over the last three decades, with growing prevalence rates that place the country in the high-risk prevalence zone.

1. INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system (CNS). The disease course can be extremely variable across individual patients, and although significant treatment advances have been made in recent years, MS remains one of the most frequent causes of neurological disability in young people (Oh et al., 2018).

Epidemiological studies performed in different areas of Spain have shown increasing prevalence rates, but there is no clear evidence of a true increase in the incidence of MS (Modrego and Pina, 2003; Otero- Romero et al., 2013; Izquierdo et al., 2015). The emergence of increasingly effective biological therapies and an active approach for treating MS are changing the long-term outcome for people with MS (pwMS) (Dobson and Giovannoni, 2019). However, few epidemiological studies have evaluated the use of disease modifying therapies (DMTs).

Phenotypic descriptions based on the clinical course of the disease are important for communicating, determining prognoses and making treatment decisions. Although a new classification of MS phenotypes that includes considerations of disease activity and disease progression is currently available (Lublin et al., 2014), no epidemiological study conducted in Europe has yet analysed the MS phenotypes according to the 2013 revisions.

Our study was designed to measure the incidence and prevalence of MS in addition to information on MS phenotypes and the use of DMTs in south eastern Spain.

2. METHODS

2.1. STUDY POPULATION

We performed a prospective epidemiological study of MS in San Vicente del Raspeig between December 31, 2005 and December 31, 2018. San Vicente del Raspeig is a town located in south eastern Spain in the province of Alicante at a latitude of 38° 23' North. San Vicente del Raspeig has a Mediterranean climate, with an annual mean temperature of 17.7 °C. The total population based on the 2017 census was 57,175 inhabitants (28,303 males and 28,872 females), with a 5.6% immigrant population, mainly from Europe and Latin America. The total population at the beginning of the study, based on the 2005 census, was 46,034 inhabitants.

Healthcare is provided by the only general hospital located in the nearby city of Alicante, a long-term care hospital located in the city of San Vicente del Raspeig, and two primary health care centres. MS- specialized healthcare is provided by the MS unit at the general hospital. The healthcare system in Spain is free to access and universal.

2.2. CASE DEFINITION AND DATA COLLECTION

Only patients who satisfied either the Poser criteria for clinically or laboratory-supported definite MS or the McDonald criteria were included (Poser et al.,

1983; Polman et al., 2005). Prevalent cases were defined as MS-confirmed patients who were living in San Vicente del Raspeig on the prevalence day, 31 December 2018. Patients residing in San Vicente del Raspeig on a temporary basis were excluded. The incidence was studied for the 2005–2017 period. Incidence was based on the year of the clinical onset of MS.

Data were retrieved from the following sources: 1) Abucasis, the computerized primary care medical records system, 2) the database of the MS unit at the general hospital, and 3) the local association of patients with MS. Demographic data were obtained from the Spanish National Statistics Institute (www.ine.es).

Information was recorded for the following variables: sex; year and age at onset; and age, use of DMT, disability and MS phenotype at last follow-up. Disability was assessed by the Expanded Disability Status Scale (EDSS) score (Kurtzke, 1983). All EDSS assessments were performed by trained and certified examiners (www.neurostatus.net). MS phenotypes were defined according to the 2013 revisions (Lublin et al., 2014). Informed consent was required for participation in the study. The study protocol was approved by the ethical committee of the Hospital Marina Baixa.

2.3. STATISTICAL ANALYSIS

Age- and gender-specific as well as age-adjusted prevalence rates according to the 2013 European standard population (Eurostat, 2013) were calculated using the direct method. Rates with their 95% confidence intervals were expressed per every 100,000 inhabitants. The Wilson method was used to calculate confidence intervals. Quantitative variables are described using the mean \pm standard deviation (SD) or median and range. Qualitative variables are presented as absolute numbers and percentages. Differences in numeric variables between patient groups were analysed by independent t-tests or the Mann Whitney U tests and Kruskal Wallis tests as appropriate.

3. RESULTS

On the prevalence date, 64 patients were identified (46 women and 18 men). All patients satisfied both the McDonald criteria and the Poser diagnostic criteria for clinically or laboratory-supported definite MS. The non-adjusted prevalence was 111.9 (95% CI: 87.7–142.9) per 100,000 inhabitants; the prevalence was 159.3 per 100,000 inhabitants (95% CI: 119.5–212.4) for women and 64.9 per 100,000 inhabitants (95% CI: 40.2–100.5) for men (Table 1 and Fig. 1). The ratio of female- to-male patients with MS was 2.6:1. The age-adjusted prevalence per 100,000 inhabitants for the European standard population was 107 cases per 100,000 inhabitants. During the study period, the incidence was 5 cases per 100,000 inhabitants per year (95% CI: 3.6–7.1).

The mean age on the prevalence date was 46 years (SD: 10.9; range: 25–72), with no significant difference between women and men ($p = 0.53$). The mean age at onset was 32.3 years (SD: 10.4; range: 13–62). The mean duration of the disease on the prevalence date was 13.7 years (SD=7.3), with no significant difference between women and men (mean disease duration of 14.3 years for women and 12.5 years for men, $p = 0.35$).

All patients had at least one clinical evaluation in the past 12 months. A brain magnetic resonance imaging (231) scan was performed in the current year in 58 of the 64 patients (91%). The MS phenotypes on the prevalence date are outlined in Table 2. The mean EDSS score was 2.6 (SD: 2.3, range: 0–9). Patients with progressive MS were older than patients with relapse-remitting MS (RRMS) (54.3 vs 43.9 years, $p < 0.01$), and the mean EDSS score of patients with progressive MS was higher than that of patients with RRMS (5.9 vs 1.8, $p < 0.01$).

Most patients were being treated with DMTs (81.3%), which included the following: IFN- β (11/52, 21.2%), glatiramer acetate (10/52, 19.2%), rituximab/ocrelizumab (9/52, 17.3%), dimethyl fumarate (9/ 52, 17.3%), fingolimod (7/52, 13.5%), azathioprine (3/52, 5.8%), natalizumab (2/52, 3.8%)

and teriflunomide (1/52, 1.9%). The median delay between diagnosis and the start of the first DMT was 3 months.

4. DISCUSSION

In this study, we identified an MS prevalence of 111.9 cases per 100,000 inhabitants in south eastern Spain, which is higher than the figures obtained from previous studies performed in Spain (Modrego and Pina, 2003; Otero-Romero et al., 2013; Izquierdo et al., 2015; García et al., 1989; Matias-Guiu et al., 1990; Bufill et al., 1995; Fernandez et al., 1994; Sempere et al., 1995; Uria et al., 1997; Pina et al., 1998; Pardo et al., 1997; Casquero et al., 2001; Mallada-Frechin et al., 2000; Tola et al., 1999; Benito-Leon et al., 1998; Hernandez, 2002; Aladro et al., 2005; Garcia-Gallego and Morera-Guitart, 2002; Ares et al., 2007; Candelieri-Merlicco et al., 2016; Bartulos Iglesias et al., 2015; Otero-Romero et al., 2015; Carreon-Guarnizo et al., 2016) (Table 3) and similar to the estimated prevalence rate in Malaga using the capture-recapture method (Fernandez et al., 2012). Repeated investigations in the same areas have shown a clear increase in MS prevalence in Spain over the last decades (Modrego and Pina, 2003; Otero-Romero et al., 2013; Izquierdo et al., 2015).

This increase in prevalence could have resulted from a rise in incidence or from longer survival time. The incidence of MS ranged from 2.2 to 3.8 cases per 100,000 inhabitants in studies conducted in Spain before 2000 and from 3.6 to 5.8 cases per 100,000 inhabitants in studies conducted after 2000 (Table 3). In our study, we found an MS incidence of 5 cases per 100,000 inhabitants, which is twice as high as that found in a previous study in the same province (Matias-Guiu et al., 1990). This increase in incidence may be due to a greater ascertainment of diagnosed patients or a higher disease risk. Differences in case ascertainment are unlikely because MRI has been widely available since the early 1990s, and the health system in Spain has not changed in recent decades. The increasing incidence points to the growing influence of environmental changes in people genetically susceptible to the disease (Goodin, 2016).

The increased incidence and prevalence of MS in Spain is in agreement with the observed changes in demographic epidemiology of MS over the past decades (Koch-Henriksen and Sorensen, 2010; GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators, 2019). A recent systematic analysis revealed a strong latitude gradient for the prevalence of MS and suggested that the distribution of MS may still be generally described as having three zones of frequency or risk (GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators, 2019). However, other authors have challenged the theory of a latitudinal gradient of MS in Europe and North America (Koch-Henriksen and Sorensen, 2010). The estimated prevalence of MS in the south eastern region of Spain, based on our data and the study by Malaga, is higher than 100 cases per 100,000 inhabitants, placing Spain in the high-risk zone, which is in disagreement with the north to south gradient.

Another important change in the demographic epidemiology of MS is the increase in MS incidence in women in many places, leading to higher female-to-male sex ratios over time (Koch-Henriksen and Sorensen, 2010). We found a female-to-male ratio of 2.6, which is similar to the ratio identified in other European studies (Ajdacic-Gross et al., 2017; Kingwell et al., 2013). Except for one study, there was no evidence of a trend towards an increasing incidence in women compared to the incidence in men in Spain over the past decades (Izquierdo et al., 2015).

Early treatment with DMTs is associated with prolonged survival (Goodin et al., 2012). Survival time and incidence rate are the two most important components of prevalence. Since survival may be influenced by the use of DMTs, epidemiological studies should evaluate their use in the studied populations. A large proportion of patients were being treated with DMTs in our study (81.3%). Information about the use of DMTs is available in only three other epidemiological studies conducted in Spain. The use of DMTs increased from 29.6% in 2001 (García-Gallego and Morera-Guitart, 2002) to 52.4% and 63.5% in 2011 (Izquierdo et al., 2015; Otero-Romero et al., 2015). Information about the use of DMTs in different countries is scarce, but a survey among

European neurologists highlighted the variability in many aspects of MS disease management (Fernandez et al., 2017).

Accurate phenotypic descriptions are needed to characterize the clinical course of pwMS and allow for a better comparison between different populations. This is the first epidemiological study in Europe that uses the 2013 MS phenotypic descriptions. Despite the high use of DMTs in pwMS in our study, active MS was present in a significant number of patients.

Our study was limited to a small geographical area, which restricts the generalizability of the findings. There are several factors that may contribute to an underestimation of prevalence such as the delay between onset and diagnosis and the possibility that a few MS patients with mild attacks did not seek medical attention. It is also possible that the primary care physician did not refer a patient with MS to the neurologist because this diagnosis was unsuspected.

The results support the observation of the increased risk of MS in Spain observed over the last three decades with increasing prevalence rates that place our country in the high-risk prevalence zone. We also provided information about the distribution of MS phenotypes and the use of DMTs, which may help to study possible differences across populations.

DECLARATION OF COMPETING INTEREST

Natalia Perez-Carmona has received personal compensation from Biogen Idec, Merck Serono, Sanofi-Aventis and Teva for consulting, serving on a scientific advisory board or speaking. Juana Gimenez-Martinez has received speaker honoraria from Almirall, Biogen Idec and Sanofi-Aventis. Cristina Borrego-Honrubia reports no disclosures. Angel P Sempere has received personal compensation from Almirall, Biogen Idec, Bayer Schering Pharma, Merck Serono, Novartis, Roche, Sanofi-Aventis and Teva for consulting, serving on a scientific advisory board or speaking.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to thank all patients who participated in the study. The authors also thank Dr. Javier Mallada for providing helpful information about his epidemiological study.

FUNDING

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

REFERENCES

- Ajdacic-Gross, V., Schmid, M., Mutsch, M., Steinemann, N., von Wyl, V., Bopp, M., 2017. The change in the sex ratio in multiple sclerosis is driven by birth cohort effects. *Eur. J. Neurol.* 24, 98–104.
- Aladro, Y., Alemany, M.J., Perez-Vieitez, M.C., et al., 2005. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Las Palmas, Canary Islands, Spain. *Neuroepidemiology* 24,70–75.
- Ares, B., Prieto, J.M., Lema, M., Dapena, D., Arias, M., Noya, M., 2007. Prevalence of multiple sclerosis in Santiago de Compostela (Galicia, Spain). *Mult. Scler.* 13, 262–264.
- Bartulos Iglesias, M., Marzo Sola, M.E., Estrella Ruiz, L.A., Bravo Anguiano, Y., 2015. Epidemiological study of multiple sclerosis in La Rioja. *Neurologia* 30, 552–560.
- Benito-Leon, J., Martin, E., Vela, L., et al., 1998. Multiple sclerosis in Mostoles, central Spain. *Acta Neurol. Scand.* 98, 238–242.
- Bufill, E., Blesa, R., Galan, I., Dean, G., 1995. Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona, Catalonia, Northern Spain. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 58, 577–581.

Candelieri-Merlicco, A., Valero-Delgado, F., Martínez-Vidal, S., et al., 2016. Prevalence of multiple sclerosis in health district III, Murcia, Spain. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 9, 31–35.

Carreon-Guarnizo, E., Andreu-Reinon, E., Cerdan-Sanchez, M., et al., 2016. Prevalence of multiple sclerosis in the region of Murcia. *Rev. Neurol.* 62, 396–402.

Casquero, P., Villoslada, P., Montalban, X., Torrent, M., 2001. Frequency of multiple sclerosis in Menorca, Balearic Islands, Spain. *Neuroepidemiology* 20, 129–133.

Dobson, R., Giovannoni, G., 2019. Multiple sclerosis - a review. *Eur. J. Neurol.* 26, 27–40. Eurostat, 2013. Revision of the European Standard Population: Report of Eurostat's Task Force. Luxembourg: Publications Office of the European Union.

Fernandez, O., Delvecchio, M., Edan, G., et al., 2017. Survey of diagnostic and treatment practices for multiple sclerosis in Europe. *Eur. J. Neurol.* 24, 516–522.

Fernandez, O., Fernandez, V., Guerrero, M., et al., 2012. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult. Scler.* 18, 372–376.

Fernandez, O., Luque, G., San Roman, C., Bravo, M., Dean, G., 1994. The prevalence of multiple sclerosis in the Sanitary district of Velez-Malaga. *South. Spain Neurol.* 44, 425–429.

García, J.R., Rodríguez, S., Henríquez, M.S., et al., 1989. Prevalence of multiple sclerosis in Lanzarote (Canary Islands). *Neurology* 39, 265–267.

García-Gallego, A., Morera-Guitart, J., 2002. Prevalence and characteristics of multiple sclerosis in the health district of the Marina Alta. *Rev. Neurol.* 34, 732–737.

GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators, 2019. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet Neurol.* 18, 269–285.

Goodin, D.S., 2016. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to a causal cascade. *Handb. Clin. Neurol.* 138, 173–206.

Goodin, D.S., Reder, A.T., Ebers, G.C., et al., 2012. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFNbeta-1b trial. *Neurology* 78, 1315–1322.

Hernández, M.A., 2002. Epidemiology of multiple sclerosis in the Canary Islands (Spain): a study on the island of La Palma. *J. Neurol.* 249, 1378–1381.

Izquierdo, G., Venegas, A., Sanabria, C., Navarro, G., 2015. Long-term epidemiology of multiple sclerosis in the Northern Seville district. *Acta Neurol. Scand.* 132, 111–117.

Kingwell, E., Marriott, J.J., Jette, N., et al., 2013. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol.* 13, 128.

Koch-Henriksen, N., Sorensen, P.S., 2010. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 9, 520–532.

Kurtzke, J.F., 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33, 1444–1452.

Lublin, F.D., Reingold, S.C., Cohen, J.A., et al., 2014. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 83, 278–286.

Mallada-Frechin, J., Matias-Guiu Guia, J., Martin, R., et al., 2000. The prevalence of multiple sclerosis in the Alcoi health district. *Rev. Neurol.* 30, 1131–1134.

Matias-Guiu, J., Bolumar, F., Martin, R., et al., 1990. Multiple sclerosis in Spain: an epidemiological study of the Alcoy health region, Valencia. *Acta Neurol. Scand.* 81, 479–483.

Modrego, P.J., Pina, M.A., 2003. Trends in prevalence and incidence of multiple sclerosis in Bajo Aragón, Spain. *J. Neurol. Sci.* 216, 89–93.

Oh, J., Vidal-Jordana, A., Montalban, X., 2018. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr. Opin. Neurol.* 31, 752–759.

Otero-Romero, S., Ramio-Torrenta, L., Pericot, I., et al., 2015. Onset-adjusted incidence of multiple sclerosis in the Girona province (Spain): evidence of increasing risk in the south of Europe. *J. Neurol. Sci.* 359, 146-50.

Otero-Romero, S., Roura, P., Sola, J., et al., 2013. Increase in the prevalence of multiple sclerosis over a 17-year period in Osona, Catalonia, Spain. *Mult. Scler.* 19, 245–248.

Pardo, P.J.M., Latorre, M.A.P., López, A., Errea, J.M., Modrego, P.J., 1997. Prevalence of multiple sclerosis in the province of Teruel, Spain. *J. Neurol.* 244, 182–185.

Pina, M.A., Ara, J.R., Modrego, P.J., Morales, F., Capablo, J.L., 1998. Prevalence of multiple sclerosis in the sanitary district of Calatayud, Northern Spain. Is Spain a zone of high risk for this disease? *Neuroepidemiology* 17, 258–264.

Polman, C.H., Reingold, S.C., Edan, G., et al., 2005. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald criteria”. *Ann. Neurol.* 58, 840–846.

Poser, C.M., Paty, D.W., Scheinberg, L., et al., 1983. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann. Neurol.* 13, 227–231.

Sempere, A.P., Claveria, L.E., Duarte, J., et al., 1995. Multiple sclerosis in Spain. *Neurology* 45, 202.

Tola, M.A., Yugueros, M.I., Fernandez-Buey, N., Fernandez-Herranz, R., 1999. Prevalence of multiple sclerosis in Valladolid, Northern Spain. *J. Neurol.* 246, 170–174.

Uria, D.F., Calatayud, M.T., Virgala, P., Diaz, A., Chamizo, C., Dean, G., 1997. Multiple sclerosis in Gijon health district, Asturias, Northern Spain. *Acta Neurologica Scandinavica* 96, 375–379.

Table 1
Prevalence of MS in San Vicente del Raspeig by age and sex.

Age (years)	Population			MS patients			Prevalence/100,000		
	Men	Women	Total	Men	Women	Total	Men	Women	Total
≤ 14	5193	4798	9991	–	–	–	–	–	–
15–24	2952	2936	5888	–	–	–	–	–	–
25–34	3697	3792	7489	2	7	9	54.1	184.6	120.2
35–44	5615	5442	11,057	7	12	19	124.7	220.5	171.8
45–54	4391	4377	8768	5	18	23	113.9	411.2	262.3
55–64	2969	3208	6177	4	5	9	134.7	155.9	145.7
≥ 65	3486	4319	7805	0	4	4	0	92.6	51.2
Total	28,303	28,872	57,175	18	46	64	63.6	159.3	111.9

Table 2
MS clinical types at the prevalence date.

Relapsing-remitting	51 (79.7%)
Active	6 (9.4%)
Inactive	42 (65.6%)
Indeterminate	3 (4.7%)
Secondary progressive	8 (12.5%)
Active and with progression	2 (3.1%)
Not active and without progression	4 (6.3%)
Indeterminate activity and with progression	2 (3.1%)
Primary progressive	5 (7.8%)
Not active and without progression	4 (6.3%)
Indeterminate activity and with progression	1 (1.6%)

Table 3
Incidence and prevalence of MS in Spain (1987–2018).

Province	Latitude	Study	Prevalence date	Prevalence (95% CI)	Age-adjusted prevalence*	Incidence (95% CI)	Female:male ratio
Canary Islands	28°	(García et al., 1989)	1987	15 (8.4–24.7)	–	–	1:2
Alicante	38°	(Matias-Guiu et al., 1990)	1988	17.2 (11.4–25.8)	18.9	2.2	2.8:1
Barcelona	41°	(Bufill et al., 1995)	1991	58 (43.1–78.9)	62	–	2:1
Malaga	36°	(Fernandez et al., 1994)	1991	53 (32–82)	–	–	2.2:1
Segovia	40°	(Sempere et al., 1995)	1994	56 (36–76)	–	3.2 (2–4.6)	3.3:1
Asturias	43°	(Úria et al., 1997)	1994	65.1 (37.9–92.3)	59.3	3.7 (1.4–7)	1.2:1
Zaragoza	41°	(Pina et al., 1998)	1995	58 (39–78)	–	2.6	2:1
Teruel	39°	(Modrego Pardo et al., 1997)	1996	32 (22.8–41.3)	35.5	2.2	1.7:1
Balearic Islands	39°	(Casquero et al., 2001)	1996	68.6 (50.3–91.6)	75.5	3.4 (2.2–5.3)	2.3:1
Alicante	38°	(Mallada-Frechin et al., 2000)	1997	41.3 (31–53.6)	45	2.8 (2.1–3.8)	3.1:1
Valladolid	41°	(Tola et al., 1999)	1997	58.3 (43.7–75.7)	51.6	–	2:1
Madrid	40°	(Benito-Leon et al., 1998)	1998	43.4 (34.7–53.7)	52	3.8 (2.7–5.3)	1.6:1
Canary Islands	28°	(Hernandez, 2002)	1998	41.7 (29.8–58.4)	–	2.25	2.7:1
Alicante	38°	(García-Gallego and Morera-Guitart, 2002)	2001	40.3 (30.6–52.7)	–	–	2.4:1
Canary Islands	28°	(Aladro et al., 2005)	2002	77.5 (59.7–98.9)	69.7	4.1 (2.4–6.6)	3.1:1
Coruña	42°	(Ares et al., 2007)	2003	78.7 (60.4–97)	71.1	5.3 (3.2–7.5)	1.6:1
Teruel	39°	(Modrego and Pina, 2003)	2003	75 (52–97)	–	4.6 (2.8–6.5)	1.9:1
Barcelona	41°	(Otero-Romero et al., 2015)	2008	79.9 (66.3–95.6)	80.4	–	1.4:1
Murcia	37°–38°	(Candeliero-Merlicco et al., 2016)	2010	71.9 (60–85)	80.6 ^a	–	2.6:1
Sevilla	38°	(Izquierdo et al., 2015)	2011	90.2 (75.6–104.8)	–	4.6 (4.1–5.1)	2.5:1
La Rioja	41–42°	(Bartulos Iglesias et al., 2015)	2011	65 (56–74)	62.2	3.5 (2.8–4.2)	2:1
Girona	42°	(Otero-Romero et al., 2015)	2013	–	–	3.6 (2.4–5.3)	1.5:1
Murcia	37°–38°	(Carreon-Guarnizo et al., 2016)	2014	88 (76–100)	82.9	5.8 (2.9–8.7)	2.1:1
Alicante	38°	Present Study	2018	111.9 (87.7–142.9)	107	5 (3.6–7.1)	2.6:1

(*) Where age-specific data were available, age-standardised prevalence was calculated by the direct method using the 2013 European standard population.
^a Age-standardised prevalence only available for the Spanish-born population.

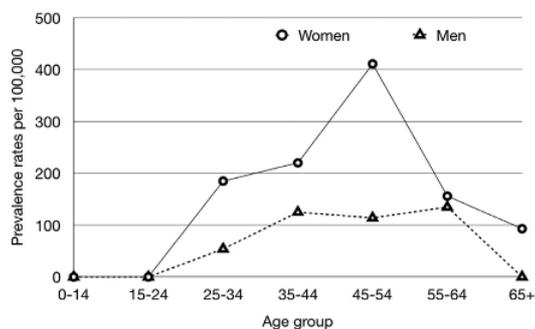


Fig. 1. Prevalence of multiple sclerosis in San Vicente del Raspeig, Spain, by sex and age groups.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN ESPAÑA

Pérez Carmona N¹, Fernández Jover E², Pérez Sempere A³

1 Hospital San Vicente del Raspeig, Alicante

2 Instituto de Bioingeniería, Universidad Miguel Hernández, Elche

3 Hospital General Universitario de Alicante

Correspondencia: Natalia Pérez Carmona, nataliacpc@yahoo.com

Los autores no tienen conflictos de interés pertinentes al manuscrito.

RESUMEN

INTRODUCCION: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica autoinmune, inflamatoria y degenerativa del sistema nervioso central y es la enfermedad neurológica discapacitante no traumática más común en adultos jóvenes. Los estudios de prevalencia de esclerosis múltiple más recientes concluyen que la frecuencia de la enfermedad ha aumentado a nivel mundial en las últimas décadas, que dicho incremento de la prevalencia ocurre fundamentalmente a expensas de un mayor número de casos de mujeres con formas remitentes y que el gradiente latitudinal de la incidencia de la enfermedad se viene atenuando, al tiempo que factores relacionados con el estilo de vida van tomando mayor peso (obesidad, tabaco, sal, hábitos reproductivos...).

OBJETIVO: Revisar los estudios sobre epidemiología de esclerosis múltiple en España para verificar si las tendencias mundiales se confirman en nuestro país.

DESARROLLO: Revisaremos la evolución histórica y metodológica de los estudios realizados así como de los resultados de prevalencia, incidencia y ratio de género que arrojan.

CONCLUSIONES: Un buen número de estudios epidemiológicos recientes en España confirman que España es una región de prevalencia media-alta de la enfermedad a lo largo de su geografía. Las cifras de prevalencia vienen aumentando progresivamente a lo largo de las últimas décadas hasta alcanzar en la actualidad cifras de 80 a 180 casos por 100.000 habitantes y que ello ha ocurrido a expensas de una mayor frecuencia de la enfermedad en mujeres.

PALABRAS CLAVE: Epidemiología. Esclerosis múltiple. Prevalencia. Incidencia. Ratio de género. España. Revisión.

SUMMARY

INTRODUCTION: Multiple sclerosis is a chronic autoimmune, inflammatory and degenerative disease of the central nervous system and the most common non-traumatic disabling neurological disease in young adults. In the latest decades MS is increasing worldwide, especially in women, and the latitudinal distribution has been progressively attenuated. These changes could be attributed to a number of risk factors, including obesity, female hormones and changes in lifestyle (salt, smoking, ...).

AIM: The main goal of the present study is to review the epidemiological studies of MS in Spain, to verify if this worldwide trend also occurs in Spain.

DEVELOPMENT: Review of epidemiological studies of MS in Spain, taken into account methodologies, incidence, prevalence and gender ratio figures.

CONCLUSIONS: Recent epidemiological studies confirm that Spain is a medium-high risk area for MS. The incidence of MS has increased significantly around the whole Spain in the latest years, especially in women.

KEYWORDS: Epidemiology. Multiple sclerosis. Prevalence. Incidence. Gender ratio. Spain. Review.

INTRODUCCION

La Epidemiología es la ciencia que estudia cómo se distribuyen las enfermedades en las poblaciones y sus determinantes, con el objetivo de lograr su control [1]. La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante del SNC más frecuente y su población diana preferente son los adultos jóvenes, con más frecuencia mujeres. Hoy en día se considera una enfermedad inflamatoria desmielinizante crónica multifocal que asocia neurodegeneración, causada por una respuesta autoinmune anómala en individuos genéticamente predispuestos [2]. Se estima que en el mundo la padecen 2,5 millones de personas y en Europa afecta a 700.000 personas [3]. Los estudios de epidemiología descriptiva y analítica de la EM vienen desde hace décadas fructificando en la formulación de hipótesis etiológicas de la enfermedad. La observación de la geodistribución particular que adopta ("patrón latitudinal" de la EM) descrita por Kutzke [4], con mayor prevalencia en regiones del globo alejadas del ecuador, constituyó el germen de estudios que desembocarían en lo que al principio solo era una hipótesis y hoy es una evidencia: el importante papel facilitador que juegan el déficit de exposición solar y de vitamina D en el desarrollo de la esclerosis múltiple. Del mismo modo los primeros indicios sobre la base genética de la enfermedad (HLA-DR15) y el eventual contacto con un agente transmisible (EBV) provienen de la epidemiología mediante el estudio

de las epidemias, las migraciones de los pueblos escandinavos y las migraciones individuales de sujetos entre zonas de alto y bajo riesgo de la enfermedad (la adquisición de la enfermedad ocurriría alrededor de los 15 años de edad, con largos períodos de latencia hasta el desarrollo de los síntomas). Más recientemente, las hipótesis que relacionan factores como tabaquismo u obesidad con mayor riesgo de sufrir EM proceden también de estudios epidemiológicos de asociación [5].

OBJETIVO

El alto impacto sanitario, económico y social de la EM hacen prioritario conocer y manejar cifras válidas de su frecuencia y distribución a efectos de planificación sanitaria; esta necesidad se hace aún más patente ante la creciente disponibilidad de nuevos fármacos con un marcado efecto sobre el curso de la enfermedad, pero también con riesgos e importantes costes. El objetivo de este trabajo es revisar los datos sobre epidemiología de EM disponibles en España para comprobar si las tendencias mundiales se reproducen en nuestro país. Con este objetivo se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos Pubmed mediante las palabras claves “multiple sclerosis”, “epidemiology”, “prevalence”, “incidence”, “Spain” y revisión de las referencias bibliográficas de los artículos más relevantes; otra búsqueda usando los mismos términos se ha realizado en Teseo, base de datos de que recoge las tesis doctorales defendidas en las universidades españolas desde 1976.

DESARROLLO

TENDENCIAS EN LA EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL DE LA EM

De las más recientes revisiones sistemáticas, estudios longitudinales y registros nacionales o regionales se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1.- La prevalencia mundial de la enfermedad ha seguido aumentando a lo largo de las últimas décadas y este crecimiento no parece justificarse exclusivamente por las mejoras en la asistencia sanitaria, la amplia disponibilidad de RMN o por el aumento de la supervivencia ocurrido en los últimos años. En las regiones de alto riesgo de EM como el sur de Canadá, norte de Estados Unidos, Islas británicas y Escandinavia se dan las prevalencias más altas del mundo, como las obtenidas en varias localidades del norte de Escocia (248 casos por 100.000 habitantes [6]) y Canadá (313 en Saskatchewan en 2013 [7] y 261 en Ontario en 2013 [8]), mientras las cifras de incidencia permanecen relativamente estables. Áreas de prevalencia media como España e Italia se consideran en la actualidad regiones de medio y alto riesgo, en torno a los 100 casos por 100.000 habitantes [9], mientras países del Medio Oriente como Irán o Turquía o algunos países latinoamericanos están publicando cifras en el rango medio cuando previamente estaban en el rango bajo [10-12].

2.- El aumento de las cifras de frecuencia de la enfermedad está ocurriendo fundamentalmente a costa del número creciente de casos en mujeres con formas remitentes, mientras en varones y en las formas progresivas de la enfermedad las frecuencias apenas se han modificado. En Canadá la ratio de género ha aumentado a lo largo de los últimos 50 años a expensas de mujeres con formas remitentes recurrentes [13]. En el registro danés la incidencia se ha duplicado en mujeres desde 5,91 hasta 12,33 en los últimos 60 años, con solo un discreto aumento en varones desde 4,52 hasta 6,08 nuevos casos al año por 1000.000 habitantes en varones [14]. Por otro lado, las mujeres tienen más probabilidades de debutar más precozmente, de desarrollar EM clínicamente definida tras un CIS, tienen más lesiones inflamatorias en RMN y más brotes que los hombres [15].

3.- La incidencia continúa aumentando a buen ritmo en las áreas más meridionales del planeta, mientras parece haberse estabilizado en las de alto riesgo en los estudios llevados a cabo a partir de 1980 en el norte de Europa y Norteamérica [16] [17] [8], lo que está contribuyendo a la atenuación del clásico gradiente latitudinal. Al tiempo que esto ocurre, factores relacionados con el estilo de vida toman mayor peso (obesidad, tabaco, sal, hábitos reproductivos...) [5].

ESTUDIOS DE PREVALENCIA EN ESPAÑA

En España se vienen realizando estudios epidemiológicos de la enfermedad desde 1968 [18], pero es a partir de los años 80 cuando más interés suscita el tema, habiéndose comunicado desde entonces 44 estudios en España, que podemos agrupar en tres épocas: en la década de los 80 las prevalencias oscilaban entre 5 y 23 casos/100.000 habitantes; en los años 90 entre 32 a 65 casos/100.000 habitantes, mientras que los estudios posteriores al año 2000 han mostrado cifras mayores, entre 80 y 180 casos por 100.000 habitantes.

Los estudios de los años 80 con toda probabilidad infraestimaron la prevalencia real como efecto de la ausencia de métodos diagnósticos útiles (época pre-resonancia magnética) y de la deficitaria identificación de casos, que se hacía exclusivamente a partir de registros hospitalarios. Los hospitales estaban organizados como grandes ciudades sanitarias alejadas de su extensa población de referencia. Estos estudios arrojaban cifras de prevalencia entre 5 y 23 casos por 100.000 habitantes mientras en la misma década, en el resto de la Europa mediterránea ya se estaban comunicando cifras mayores, en torno a 50 casos por 100.000 habitantes. [19, 20]

Tabla 1

Las disparidad entre las prevalencias comunicadas en España y en los países de su entorno hacen replantear la metodología empleada hasta el momento y en 1989 se establece un protocolo para los estudios epidemiológicos de EM impulsado por el grupo de enfermedades desmielinizantes de la sociedad española de neurología (SEN) con el objetivo de homogeneizar y hacer comparables los estudios entre sí [21]. En adelante se realizarán estudios de base poblacional, que analizarán poblaciones más reducidas (30.000 a 60.000 habitantes), estables, sin grandes migraciones y con buena cobertura sanitaria. Lograrán una buena identificación de casos combinando diferentes fuentes de información y prolongarán el seguimiento durante 4-5 años, período considerado suficiente para descartar diagnósticos alternativos a la EM. El protocolo es validado por dos estudios llevados a cabo en paralelo y sucesivamente empiezan a publicarse cifras de prevalencia de 53 por 100.000 en Vélez-Málaga [22], 58 por 100.000 en Vic (Osona) [23] y en Calatayud [24], y 56 por 100.000 en Segovia [25], que ubican a la península ibérica en el rango de riesgo medio de la enfermedad (50-100) y se acercan a las cifras publicadas en ese momento en el sur de Italia.

Tabla 2.

Desde el año 2001 se han publicado estudios de prevalencia en Teruel, Las Palmas de Gran Canaria, Santiago de Compostela, Vic, Tarragona, La Rioja, Sevilla, Málaga y Murcia y se han leído tesis doctorales sobre epidemiología de la EM en Cataluña [26] y Galicia (Ferrol [27] y Orense [28]). Todos ellos han comunicado prevalencias por encima de los 80 casos por 100.000 habitantes. Cuatro estudios han arrojado cifras de prevalencia que superan los 100 casos por 100.000 habitantes, en el rango de zona de alto riesgo de EM: los dos estudios gallegos, con prevalencias de 109/100.000 en Ferrol y 184/100.000 en Ourense, realizados con la misma metodología, arrojan las cifras más altas de prevalencia de EM descritas hasta el momento en la península, lo que podría estar en relación con su localización septentrional. Los datos de un reciente estudio llevado a cabo en San Vicente del Raspeig (Alicante) por los autores de esta revisión han sido comunicados en la 7ª reunión ECTRIMS-ACTRIMS en París y en la LXIX reunión anual de la SEN. Sobre una población de 56.715 habitantes se ha realizado un estudio longitudinal prospectivo utilizando como fecha de prevalencia el 30 de mayo de 2017 que arroja una prevalencia de EM de 102 casos por 100.000 habitantes (IC-95%: 79,1-132,2) y la ratio de género más alta descrita en España 3,5:1 [29]. El estudio de Oscar Fernández en Málaga en 2008, usando la metodología de captura-recaptura, ha estimado una prevalencia de 125 casos por 100.000 habitantes y la cifra es similar a la encontrada mediante el mismo método en el realizado por Sagnes-Raffy en 2010 en el sur de Francia [30]. La estimación de prevalencias mediante la técnica de marcaje-recaptura procede de la ecología y su objetivo es realizar estimaciones del número de casos presentes en un momento dado cuando la cuantificación o conteo directos no son posibles; se basa en realizar muestreos-marcajes similares independientes de casos en un área geográfica dada

y mediante un modelo matemático estimar el número total de casos en base a los duplicados obtenidos en la recaptura [31].

Tabla 3

RATIO DE GÉNERO

También el crecimiento de la razón de género a favor del género femenino se ha confirmado en los estudios llevados a cabo en nuestro país. Fernández en Málaga describe una ratio de 1,3:1 para los pacientes nacidos entre 1930-39 que aumenta a 2:1 para los nacidos en 1990-99 [32]. En el estudio realizado por Izquierdo en Sevilla de forma prospectiva a lo largo de 20 años la razón mujer: hombre creció cada quinquenio entre 1:1 en el primero hasta 4:1 en el último [33]. Las cifras más elevadas de ratio de género han sido las descritas en Sevilla (2,5:1), Murcia (2,6:1), Las Palmas (3:1) y Alicante (3,5:1) [29, 33-35].

ESTUDIOS DE INCIDENCIA EN ESPAÑA

La incidencia de EM en España se ha estudiado menos que la prevalencia y en muchos casos se ha obtenido de forma retrospectiva a partir de estudios transversales de prevalencia. Revisaremos solo los estudios diseñados específicamente para determinar de forma prospectiva la incidencia pues recogen con mayor fidelidad el momento de inicio de la enfermedad, lo que confiere a la medida de incidencia su verdadera relevancia como indicador del riesgo de enfermar de la población a estudio. El primer estudio diseñado bajo esas premisas fue el realizado por Mallada en Alcoy (Alicante) quien a lo largo de 12 años detectó una incidencia media de 2,8 nuevos casos anuales por 100.000 habitantes, aunque con marcadas fluctuaciones (un incremento considerable en los años 1987 y 1995 hasta 6 y 5 casos por 100.000 respectivamente) [36]. En Costa Ponent (Barcelona) y en Vizcaya se realizaron sendos estudios de incidencia a lo largo de 10 años basados en registros hospitalarios [37] [38] que encontraron cifras de incidencia estables en el tiempo de 2,9 y 2,8 nuevos casos por 100.000 habitantes/año respectivamente. El estudio de Costa Ponent fue prolongado en el tiempo hasta completar los 15 años de seguimiento y comunicado en 2002 por Moral, sin apreciar variaciones en la incidencia en los cinco años siguientes. Más tarde en Alcañiz (Bajo Aragón) la incidencia ha crecido a lo largo de 9 años de 3 a 4,6 por 100.000 habitantes y año, no siendo la diferencia estadísticamente significativa [39]. Izquierdo, en Sevilla, ha estudiado prospectivamente la incidencia a lo largo de 20 años entre 1991 y 2011, obteniendo una incidencia promedio de 4,6 casos nuevos por 100.000 habitantes y año. Es relevante que en dicho estudio la incidencia de EM creció en mujeres desde 4,3 entre los años 1991-2000 hasta 8,8 casos nuevos por 100.000 habitantes/año entre 2001-2010 mientras se ha mantenido estable en varones durante los 20 años. La incidencia en Las

Palmas y Santiago de Compostela a lo largo de 4 y 5 años respectivamente ha sido de 4,1 y 5,3 casos nuevos por 100.000 habitantes y año [35, 40]. En Ferrol se ha calculado una incidencia media de 5,5 entre los años 2001 y 2015 [27] y en Alicante (San Vicente del Raspeig) la incidencia media entre los años 2012 y 2017 se ha establecido en 4,6 casos anuales por 100.000 habitantes [29]. Especial relevancia tiene el estudio de incidencia realizado en la provincia de Gerona por manejar el concepto de “incidencia ajustada al inicio de la enfermedad” frente al más común de “incidencia ajustada al diagnóstico” [41]. Con datos procedentes del Registro de EM de Cataluña se han identificado y seguido prospectivamente los pacientes a partir del primer síntoma sugestivo de la enfermedad (síndrome desmielinizante aislado, CIS) y hasta alcanzar el diagnóstico de EM, mostrando una incidencia de EM de 3,6 casos nuevos por 100.000 habitante/año [41]. Cuando se considera el momento de inicio de los síntomas, la incidencia refleja con mayor fiabilidad el riesgo de enfermar de una población. Experiencias como la del Registro epidemiológico de EM de Cataluña (Epidemcat) [42] deberían servir de modelo para la creación de un registro nacional prospectivo en España.

Figura 1

4.- CONCLUSIONES

En resumen, un buen número de estudios epidemiológicos llevados a cabo en España confirman que nuestro país es una región de prevalencia media-alta de la enfermedad a lo largo de su geografía, incluidas sus islas (Baleares y Canarias); que las cifras más altas de prevalencia se vienen comunicando en las latitudes más altas; que el aumento de su prevalencia se ha producido de manera paulatina a lo largo de las últimas décadas y que ha ocurrido eminentemente a expensas de una mayor frecuencia de la enfermedad en mujeres alcanzando ratios de género tan altas como 3,5:1 [33]. La homogeneidad metodológica de los trabajos en décadas recientes permite comparar entre sí los resultados de distintas regiones españolas, si bien la creación de un registro nacional prospectivo supondría un enorme avance para el conocimiento en éste área.

Tabla I. Estudios de prevalencia y de incidencia en España publicados en la década de los ochenta y los noventa.

	Ref.	Año de prevalencia	Prevalencia ^a	Incidencia ^b
Cataluña	[20]	1968	6	–
Las Palmas	[41]	1983	6	0,6
Cantabria	[42]	1984	6	1,2
Málaga	[24]	1986	11	2,1
Aragón	[43]	1987	9	0,7
Salamanca	[44]	1988	11	1,4
Zamora	[45]	1988	12	1,4
Alcoi	[46]	1988	17	2,9
Osona	[47]	1988	19	–
Lanzarote	[48]	1989	15	–
Navarra	[49]	1991	16	0,5
Vélez-Málaga	[50]	1994	53	–
Gijón	[51]	1994	65	3,7
Osona	[25]	1995	58	–
Calatayud	[26]	1995	58	2,6
Segovia	[27]	1995	56	3,2
Teruel	[52]	1997	32	2,2

Costa de Ponent	[53]	1997	48	2,9
Alcoi	[38,54]	1997	41	2,8
Móstoles	[55]	1998	43	3,8
Valladolid	[56]	1998	58	–
Zamora	[45]	1999	44	2,8
Marina Alta	[57]	2001	40	–
Vizcaya	[58]	2001	48	2,8
Menorca	[59]	2001	69	3,4
La Palma	[60]	2001	42	2,3
Costa de Ponent	[61]	2001	54	3

^a Casos por 100.000 habitantes; ^b Casos por 100.000 habitantes/año.

Tabla II. Estudios de incidencia y de prevalencia en España desde 2002 hasta la actualidad.

	Ref.	Fecha de prevalencia	Prevalencia ^a	Incidencia ^b	Ratio de sexo ^c	Población
Las Palmas	[37]	2002	78	4,1	3 a 1	82.623
Santiago de Compostela	[62]	2003	79	5,3	1,6 a 1	90.188
Bajo Aragón	[63]	2003	75	4,6	1,9 a 1	58.666
Lanzarote	[64]	2004	47	2,2-4,6	1,4 a 1	127.218
Málaga	[34]	2008	125 d	–	2 a 1	1.528.851
Albacete	[65]	2009	73	–	2,3 a 1	400.891
Osona	[66]	2009	80	–	1,4 a 1	150.139
Sevilla	[35]	2011	90	4,6	2,5 a 1	163.324
La Rioja	[67]	2011	65	3,5	2 a 1	322.955
Murcia (área III)	[36]	2010	72	–	2,6 a 1	171.040
Gerona	[39]	2013	–	3,6	1,5 a 1	747.782
Tarragona	[68]	2014	73	–	2 a 1	814.000
Murcia (área I)	[69]	2014	88	5,8	2,1 a 1	257.865
Ferrol	[29]	2015	110	5,5	2,5 a 1	194.834
Ourense	[30]	2016	184	7,8	2,2 a 1	105.893
San Vicente del Raspeig (Alicante)	[31]	2017	102	4,6	3,5 a 1	56.715

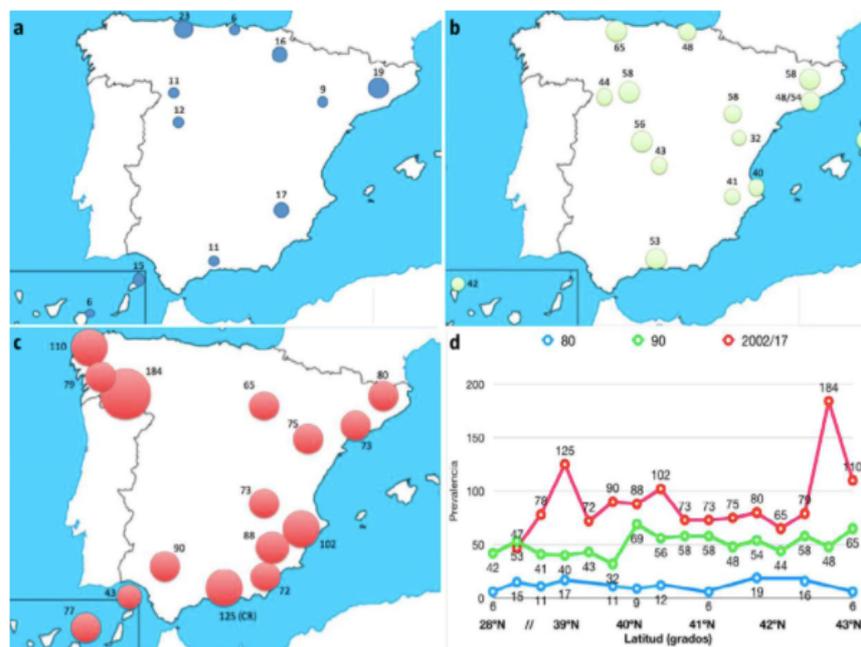
^a Casos por 100.000 habitantes; ^b Casos por 100.000 habitantes/año; ^c Mujeres/hombres; ^d Metodología de captura-recaptura.

Tabla III. Estudios prospectivos de incidencia en España.

	Ref.	Período	Duración	Incidencia ^a
Alcoi	[38,54]	1986-1997	12 años	2,8 (IC 95%: 2,05-3,77)
Vizcaya	[58]	1987-1999	12 años	2,8 (IC 95%: 1,99-3,53)
Las Palmas	[37]	1998-2002	5 años	4,1 (IC 95%: 2,4-6,6)
Santiago de Compostela	[62]	1998-2003	5 años	5,3 (IC 95%: 3,19-7,46)
Bajo Aragón	[63]	1994-2002	9 años	4,6 (IC 95%: 2,8-6,5)
Sevilla	[35]	1991-2011	20 años	4,6 (IC 95%: 4,1-5,1)
Girona	[39]	2009-2013	5 años	3,6 (IC 95%: 2,4-5,3)
Ferrol	[29]	2001-2015	15 años	5,5 (IC 95%: 5,46-5,54)

IC 95%: intervalo de confianza al 95%. ^a Casos por 100.000 habitantes/año.

Figura. Prevalencia en función de la latitud y período de realización del estudio: a) Estudios de prevalencia realizados en la década de los ochenta (11 estudios); b) Estudios de prevalencia realizados en la década de los noventa (15 estudios); c) Estudios de prevalencia desde 2002 hasta la actualidad (16 estudios); d) Prevalencias según la latitud y década de los estudios (cifras en número de casos por 100.000 habitantes. CR: metodología de captura-recaptura.



BIBLIOGRAFIA

1. Last J, Spasoff R, Harris R, Thuriaux M. A dictionary of epidemiology. 4 ed. New York: Oxford University Press; 2001.
2. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol* 2018; 31: 752-9.
3. Río J, Montalbán X. Descripción actual de la esclerosis múltiple. *Med Clin (Barc)* 2014; 143: 3-6.
4. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014; 83: 1022-4.
5. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sorensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet* 2017; 389: 1347-56.
6. Kingwell E, Marriott JJ, Jette N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et

al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMJ* 2013; 13: 128.

↵ 7. Al-Sakran LH, Marrie RA, Blackburn DF, Knox KB, Evans CD. Establishing the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Saskatchewan. *Can J Neurol Sci* 2018; 45: 295-303.

↵ 8. Rotstein DL, Chen H, Wilton AS, Kwong JC, Marrie RA, Gozdyra P, et al. Temporal trends in multiple sclerosis prevalence and incidence in a large population. *Neurology* 2018; 90: e1435-41.

↵ 9. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2016; 34: 919-39.

↵ 10. Heydarpour P, Khoshkish S, Abtahi S, Moradi-Lakeh M, Sahraian MA. Multiple sclerosis epidemiology in Middle East and North Africa: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2015; 44: 232-44.

↵ 11. Eskandarieh S, Heydarpour P, Minagar A, Pourmand S, Sahraian MA. Multiple sclerosis epidemiology in East Asia, South East Asia and South Asia: a systematic review. *Neuro-epidemiology* 2016; 46: 209-21.

↵ 12. Cristiano E, Rojas J, Romano M, Frider N, Machnicki G, Giunta D, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Mult Scler* 2013; 19: 844-54.

↵ 13. Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008; 71: 129-35.

↵ 14. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010: 520-32.

↵ 15. Koch-Henriksen N, Laursen B, Stenager E, Magyari M. Excess mortality among patients with multiple sclerosis in Denmark has dropped significantly over the past six decades: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 626-31.

↵ 16. Lunde HMB, Assmus J, Myhr KM, Bo L, Grytten N. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 621-5.

↵ 17. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 932-6.

↵ 18. Koch-Henriksen N, Thygesen LC, Stenager E, Laursen B, Magyari M. Incidence of MS has increased markedly over six decades in Denmark particularly with late onset and in women. *Neurology* 2018; 90: e1954-63.

- ↵ 19. Dunn SE, Gunde E, Lee H. Sex-based differences in multiple sclerosis. In La Flamme AC, Orian J, eds. Emerging and evolving topics in multiple sclerosis pathogenesis and treatments. Switzerland: Springer International; 2015. p. 29-86.
- ↵ 20. Oliveras de la Riva C, Aragonés J, Mercadé J. Estudio de la incidencia relativa y absoluta de la esclerosis múltiple en nuestra región. *An Med Clin (Barc)* 1968; 54: 13-5.
- ↵ 21. Dean G, McLoughlin H, Brady R, Adelstein AM, Tallet-Williams J, Elian M. Multiple sclerosis amongst immigrants in Greater London. *Br Med J* 1976; 1: 861-4.
- ↵ 22. Dean G, Elian M. Epidemiological data for multiple sclerosis in Greece. *Neuroepidemiology* 1985; 4: 59-60.
- ↵ 23. Fernández O, Casabona J, Dean G. Protocolo epidemiológico de esclerosis múltiple. Reunión extraordinaria de la Sociedad Española de Neurología. Palma de Mallorca: SEN; 1989.
- ↵ 24. Fernandez O, Izquierdo G, Campos VM, Pastor M. Epidemiología de la esclerosis múltiple en la provincia de Málaga. Estudio de prevalencia. *Neurologia* 1986; 1: 3-5.
- ↵ 25. 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: 577-81.
- ↵ 26. 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: 258-64.
- ↵ 27. Sempere AP, Clavería LE, Duarte J, Coria F, Cabezas C. Multiple sclerosis in Spain. *Neurology* 1995; 45: 202.
- ↵ 28. Otero-Romero S. Epidemiología de la esclerosis múltiple en Catalunya [tesis doctoral]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2015.
- ↵ 29. Llaneza-González M. Epidemiología de la esclerosis múltiple en el área sanitaria de Ferrol [tesis doctoral]. A Coruña: Universidad da Coruña; 2016.
- ↵ 30. Fraga-González C. Epidemiología de la esclerosis múltiple en la ciudad de Ourense [tesis doctoral]. Vigo: Universidad de Vigo; 2018.
- ↵ 31. Pérez-Carmona N, Berenguer-Ruiz L, Gómez-Illán R, Borrego-Honrubia C, García-Tercero R, Sempere AP. Prevalence of multiple sclerosis in San

Vicente del Raspeig, Spain: a population based study. *Mult Scler J* 2017; 23 (Suppl 3): S680-975.

↵ 32. Sagnes-Raffy C, Gourraud PA, Hannon V, Bourrel R, Laffontan MA, Gaulene MC, et al. Multiple sclerosis in Haute-Garonne: an important underestimation of case numbers. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2010; 58: 23-31.

↵ 33. Fernández O, Fernández VE, Guerrero M. Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central. *Medicine—Programa de Formación Médica Continuada* 2015; 11: 4601-9.

↵ 34. Fernández O, Fernández V, Guerrero M, León A, López-Madrona JC, Alonso A, et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler* 2012; 18: 372-6.

↵ 35. Izquierdo G, Venegas A, Sanabria C, Navarro G. Long-term epidemiology of multiple sclerosis in the Northern Seville District. *Acta Neurol Scand* 2015; 132: 111-7.

↵ 36. Candelieri-Merlicco A, Valero-Delgado F, Martínez-Vidal S, Lastres-Arias MC, Aparicio-Castro E, Toledo-Romero F, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Health District III, Murcia, Spain. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 9: 31-5.

↵ 37. Aladro Y, Alemany MJ, Pérez-Vieitez MC, Amela R, Conde M, Reyes MP, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Las Palmas, Canary Islands, Spain. *Neuroepidemiology* 2005; 24: 70-5.

↵ 38. Mallada-Frechín J, Matías-Guiu J, Martín R, López-Arlandis JM, Camacho JM, Beltrán-Blasco I, et al. Incidencia de la esclerosis múltiple en el área sanitaria de Alcoi. Estudio de 12 años (1986-1997). *Rev Neurol* 2000; 30: 1128-31.

↵ 39. 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: 146-50.

↵ 40. Otero J, Batlle I, Bonaventura L, Brieva C, Bufill A, Cano O, 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: 623-33.

↵ 41. Sosa M, Betamcor P, Rosas C, Navarro M. La esclerosis múltiple en la provincia de Las Palmas. *Arch Neurobiol* 1983; 46: 161-6.

↵ 42. 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: 153-6.

43. Barduzal S, Oliveros A, Manubens J, Moreales F. Esclerosis múltiple: estudio epidemiológico retrospectivo en Aragón (1975-1985). *Neurología* 1987; 2: 97-100.

44. Ruiz J, Ortín A, López J, Cacho J. Epidemiología de la esclerosis múltiple (Salamanca y Zamora). *Neurología* 1988; 3 (Supl): S57.

45. Ruiz-Ezquerro J, López-García M, Campos-Blanco D, Gómez-Sánchez J, Martínez-Prieto M. Epidemiología de la esclerosis múltiple en Zamora. *Rev Neurol* 2000; 30: 1093.

46. Matías-Guiu J, Bolumar F, Martín R, Insa R, Casquero P, Moltó JM, et al. Multiple sclerosis in Spain: an epidemiological study of the Alcoy health region, Valencia. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 479-83.

47. Bufill E, Blesa R. High prevalence of multiple sclerosis in Catalanian area. *International MS Conference*. Roma; 1988.

48. García JR, 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: 265-7.

49. Antón A, Martínez-Lage L, Maraví E, Gállego, Castro P, Villanueva J. Epidemiología y aspectos clinico-evolutivos de la esclerosis múltiple en Navarra. *Neurología* 1991; 6: 160-9.

50. 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: 425-9.

51. 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: 375-9.

52. Modrego-Pardo PJ, Latorre MA, López A, Errea JM. Prevalence of multiple sclerosis in the province of Teruel, Spain. *J Neurol* 1997; 244: 182-5.

53. Callén A, Turbau J, Martínez-Yélamos A, Martín-Ozaeta G, Hernández R, Arbizu T. Estudio de la incidencia de la esclerosis múltiple en la región sanitaria Costa de Ponent durante 10 años consecutivos. *Neurología* 1999; 14: 519.

54. Mallada-Frechín J, Matías-Guiu J, Martín R, López-Arlandis JM, Camacho JM, Beltrán-Blasco I, et al. Prevalencia de la esclerosis múltiple en el área sanitaria de Alcoi. *Rev Neurol* 2000; 30: 1131-4.

- ↵ 55. Benito-León J, Martín E, Vela L, Villar ME, Felgueroso B, Marrero C, et al. Multiple sclerosis in Mostoles, central Spain. *Acta Neurol Scand* 1998; 98: 238-42.
- ↵ 56. Tola MA, Yugueros MI, Fernández-Buey N, Fernández-Herranz R. Prevalence of multiple sclerosis in Valladolid, northern Spain. *J Neurol* 1999; 246: 170-4.
- ↵ 57. García-Gallego A, Morera-Guitart J. Prevalencia y características de la esclerosis múltiple en el distrito sanitario de Marina Alta. *Rev Neurol* 2002; 34: 732-7.
- ↵ 58. Antigüedad A, Mendibe M. Epidemiología de la esclerosis múltiple en Vizcaya. In Matías-Guiu J, Fernández O, eds. *Epidemiología de la esclerosis múltiple en España*. Barcelona: Prous Science; 2001. p. 121-5.
- ↵ 59. Casquero P, Villoslada P, Montalban X, Torrent M. Frequency of multiple sclerosis in Menorca, Balearic islands, Spain. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 129-33.
- ↵ 60. Hernandez MA. Epidemiology of multiple sclerosis in the Canary Islands (Spain): a study on the island of La Palma. *J Neurol* 2002; 249: 1378-81.
- ↵ 61. 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. *Neurologia* 2002; 17: 108.
- ↵ 62. Ares B, Prieto JM, Lema M, Dapena D, Arias M, Noya M. Prevalence of multiple sclerosis in Santiago de Compostela (Galicia, Spain). *Mult Scler* 2007; 13: 262-4.
- ↵ 63. Modrego PJ, Pina MA. Trends in prevalence and incidence of multiple sclerosis in Bajo Aragon, Spain. *J Neurol Sci* 2003; 216: 89-93.
- ↵ 64. Hernández-Ramos F. *Epidemiología de la esclerosis múltiple en la isla de Lanzarote y sus variaciones en los últimos años*. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2007.
- ↵ 65. Fernández-Díaz E, Palazón-García E, Gracia-Gil J, Hernández-Fernández F, Díaz-Maroto I, Rallo B, et al. Epidemiología de la esclerosis múltiple en Albacete. *Neurologia* 2010; 25: 169.
- ↵ 66. 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: 245-8.

67. Bártulos-Iglesias M, Marzo-Sola ME, Estrella-Ruiz LA, Bravo-Anguiano Y. Epidemiological study of multiple sclerosis in La Rioja. *Neurologia* 2015; 30: 552-60.

68. Batlle-Nadal J, Martín-Ozaeta G, Mañé-Martínez M, Ortiz-Castellón N. Esclerosis múltiple en la provincia de Tarragona. Registro de población a enero de 2014. *Neurologia* 2014; 29: 71.

69. Carreón-Guarnizo E, Andreu-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.

9. AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por el apoyo incondicional y por habernos inculcado la cultura del esfuerzo, que espero transmitir a mis hijos. A mis hermanos y abuelos. A mi marido y mis hijos, por vuestra alegría contagiosa y vuestras ganas de comeros el mundo.

A mis compañeras, amigas y maestras, Rosa, Carmina, Inma, Vega y Teresa. Fuimos, somos y seremos un gran equipo. A mis siempre amigas (Estefanía y Miriam) por compartir conmigo alegrías, penas y vida.

A mis compañeros neurólogos de la residencia (Raquel, Cristina y Teresa), de la "múltiple" (Javier, Angel, Ramón) y de las "demencias" (Gloria, Inma y Marina): qué grandísimos ratos juntos entre paciente y paciente o entre charla y charla. A mis amigos internistas de Villajoyosa (Curro y Javier) por vuestro humor y vuestro cariño. A los hematólogos (Alfonso y Luisa) por vuestro pragmatismo. A los neurólogos (Raquel, Elías, Leticia y Miriam) por habitar juntos en esa pequeña sala de médicos, lugar de amistad, risas, respeto y ciencia.

Gracias en especial a Angel Pérez Sempere, que generosamente me cedió ideas, datos y sabios consejos y a mi director de tesis, Eduardo Fernández Jover, por su ayuda y su apoyo.