

¿Está aumentando la incidencia de esclerosis múltiple a nivel mundial?

F. J. HERNÁNDEZ RAMOS¹, J. M. ROMERO REQUENA², G. IZQUIERDO AYUSO³

¹Neurólogo. Area de Salud Llerena-Zafra (Badajoz). ²Medicina Interna. Area de Salud de Badajoz (Badajoz).

³Director de la Unidad de Gestión Clínica de Neurociencias. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

RESUMEN. Introducción: se debate actualmente si está aumentando la frecuencia de esclerosis múltiple. Objetivo: determinar si estamos asistiendo a un aumento de la incidencia a nivel mundial. Pacientes y métodos: se realiza un análisis exhaustivo de la literatura utilizando PubMed, valorando aquellos artículos que están en inglés. Resultados: asistimos a un aumento de la incidencia de la enfermedad, principalmente en mujeres y en la forma remitente-recurrente con disminución de la latencia diagnóstica. Conclusiones: no queda claro si asistimos a un incremento real de la enfermedad o está en relación con la mejora de los servicios sanitarios. El análisis de las epidemias, la diferencia de frecuencia en islas cercanas y el aumento de estudios en Latinoamérica nos pueden dar la clave de la enfermedad y explicar las variaciones temporales y espaciales en la frecuencia.

Palabras clave: esclerosis múltiple, factores socioeconómicos, frecuencia, incidencia, incremento, prevalencia.

ABSTRACT. Introduction: it's debated nowadays if it's increasing the frequency of multiple sclerosis. Objective: to determine if we are present at an increase of the incidence worldwide. Patients and methods: an exhaustive analysis of the literature is done, using PubMed, examining those articles in English language. Results: we are present at an incidence in women in the relapsing form with decrease of the diagnosis latency. Conclusions: it doesn't remain clear if we are present at a real increase of the incidence or is in relation with the improvement of the Health Services. The analysis of epidemics, the different frequency in nearby island and the increase of studies in Latinamerica can give us the key of the disease and explain the differences in the temporal and special variations in the frequency of the disease.

Key words: multiple sclerosis, socioeconomics factors, frequency, incidence, increasing, prevalence.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa, inflamatoria y desmielinizante, de probable origen autoinmune, de base poligénica, en la que interactúan también factores epigenéticos y ambientales, de forma compleja y junto a migraciones ancestrales y otras más recientes determinan la frecuencia de la enfermedad. La frecuencia tiene relación con la latitud, y en 1975, Kurtzke definió tres zonas de riesgo: alto, medio y bajo en relación con la frecuencia de la enfermedad¹. Es más frecuente en Norte América y el Norte de Europa, así como en Australia y Nueva Zelanda (Figura 1).

Es una de las causas más prevalentes de discapacidad en gente joven y no hay tratamiento curativo de la enfermedad, generando una importante merma en la calidad de vida, tanto en los pacientes como en los cuidadores, siendo su coste económico un factor a tener en consideración. Dado que no se conoce la etiología, son fundamentales los estudios epidemiológicos, tanto en su vertiente analítica como descriptiva, ya que nos pueden dar luz acerca de la etiología de la enfermedad.

Objetivo

Se han detectado variaciones en la incidencia y prevalencia de la esclerosis múltiple, tanto a nivel tem-

poral como espacial, que han determinado que las explicaciones simplistas previas sobre la distribución de la enfermedad se reconsideren, ya que explican parcialmente dichas variaciones.

El objetivo de este trabajo es analizar si estamos asistiendo a un aumento de la frecuencia de la enfermedad, en concreto de la incidencia. Son más frecuentes en la literatura los estudios de prevalencia, pero la incidencia refleja mejor el riesgo de la enfermedad, ya que no depende de la supervivencia, ni del no encontrar casos previos al período de estudio y ser indicador de cambios en la frecuencia de la enfermedad antes que la prevalencia, ya que los detecta de forma más precoz y directa.

Pacientes y métodos

Se realiza una búsqueda en PubMed, utilizando los términos: "incidence", "prevalence", "multiple sclerosis" e "increasing", obteniéndose un total de 64 artículos. No se tienen en cuenta aquellos artículos que no están en inglés y los que no se basan en estudios poblacionales, tras analizar los resúmenes. La mayoría de los artículos se basan en estudios europeos, norteamericanos, Australia y Nueva Zelanda, existiendo también en el continente asiático referentes a Irán, Iraq y Japón. No hay ningún artículo referente



Figura 1 Distribución mundial de la prevalencia de la esclerosis múltiple (2010).

al continente africano y llama la atención la escasez de latinoamericanos. Se han tenido en cuenta aquellos artículos que hablan de variaciones estacionales, sexo, estilos de vida y factores ambientales. Al final obtenemos un total de 50 artículos, desde 1980 hasta la actualidad.

Resultados

Hay diferentes estudios en los que podemos analizar si estamos asistiendo a un aumento de la incidencia. Primero hablaremos de las epidemias de la enfermedad y posteriormente de los estudios existentes en la literatura, continente a continente (Tabla I).

Las epidemias se definen como aquellos aumentos en la frecuencia de la enfermedad, que están limitados en el tiempo, pero no en el espacio, y se han detectado varias durante la segunda mitad del siglo pasado. La más estudiada ha sido la ocurrida en las Islas Feroe², que ha puesto de manifiesto la aparición de la enfermedad donde antes no existía, hasta la invasión por parte de las tropas británicas. Se desconoce el significado de dicha epidemia, pero se ha relacionado con la introducción de un agente infeccioso por parte de las tropas británicas. El gobierno danés no ha permitido seguir haciendo investigaciones, que nos pueden dar la clave de la enfermedad. Se han detectado también epidemias en las islas Shetland-Orkadas e Islandia, así como en Key West (Florida) y El Paso (Texas), no estando bien documentadas estas

dos últimas, por lo que su aparición no pasa de ser anecdótica.

En Sasari, Cerdeña³, demuestran un aumento de la incidencia de 2 casos por 100.000 habitantes en el bienio 1965-67 a 5 casos de 1977 hasta 1985. Estima que el aumento apreciado en la incidencia se debe a una mejor capacidad diagnóstica con disminución de la latencia ídem. En esta misma zona, Pugliatti⁴ analiza que se pasa del período 1965-69 de 1,1 casos incidentes a 5,8 en el 1995-99, considerando que el aumento se debe a un factor de riesgo exógeno que actúa sobre una población genéticamente estable. También en Cerdeña⁵ obtiene una incidencia de 6,4 casos en el quinquenio 1990-95, la más alta de Europa por aquel entonces y de las más altas a nivel mundial, concluyendo que factores genéticos y ambientales son las que determinan estos resultados.

En la cercana Sicilia⁶ obtiene una incidencia media anual durante el período 1990-94 de 3,9 casos a 5,5 en el 1995-99, concluyendo que la incidencia aumenta durante esa década, y no hace referencias a la causa del posible aumento. En esta misma isla, Nicoletti⁷ obtiene una incidencia de 1,1 casos en el quinquenio 1975-79 a 7,0 casos en 2000-04, concluyéndose que se obtiene un aumento progresivo de la incidencia en los últimos 30 años, sin referencia a la posible causa de este aumento. Destacar también el trabajo de Grimaldi⁸, realizado en Caltanissetta, en el que obtienen incidencias de 2,3 a 9,2 casos de 1970 al 2000, confirmando que la isla de Sicilia, al igual

Tabla 1 Incidencia de la esclerosis múltiple a nivel mundial

Autor	Lugar	Incidencia (casos por 100.000 habitantes)	Referencia
Rosati <i>et al.</i>	Sasari (Cerdeña)	5	3
Granieri <i>et al.</i>	Cerdeña	6,4	5
Nicoletti <i>et al.</i>	Sicilia	7,0	7
Grimaldi <i>et al.</i>	Sicilia	9,2	8
Ranzato <i>et al.</i>	Padova	4,2	10
Dovouverine <i>et al.</i>	Lorraine	5,5	13
Sarasoja <i>et al.</i>	Finlandia	9,2	14
Risberg <i>et al.</i>	Noruega	7,3	15
Krökki <i>et al.</i>	Ostrobothnia	6,3	16
Pugliati <i>et al.</i>	Europa	4,3	17
Mayr <i>et al.</i>	Minnesota	7,5	20
Warren <i>et al.</i>	Alberta	23,1	21
Houzen <i>et al.</i>	Japón	0,68	26
Elhami <i>et al.</i>	Irán	5,68	28
Marrie <i>et al.</i>	Manitoba	11,2	22
Hernández Ramos	Lanzarote	4,2	34

que la de Cerdeña son zonas de muy alto riesgo de la enfermedad. Ragonesse⁹, también en Sicilia, confirma que la incidencia y la prevalencia se mantienen estables a lo largo de los años y que confirman a Sicilia como una zona de alto riesgo de EM, considerando que a lo largo del período de estudio se ha acortado la latencia diagnóstica.

En Padova, Italia¹⁰, analizando el aumento de la frecuencia de la enfermedad, se pasa de 2,2 casos en el período 1980-89 a 4,2 en 1995-99. Llega a la conclusión de que estos resultados obtenidos en esta provincia de la Italia continental no se deben a un incremento real en la frecuencia de la enfermedad, sino al acúmulo de casos incidentes. En Ferrara¹¹, en la Italia continental, se obtienen incidencias que varían de 2,3 casos en el período 1965-89, a 4,09 en el 1995-99 y 3,84 en el 2000-03. La mayor supervivencia, acúmulo de casos incidentes, menor latencia diagnóstica y mejores pruebas diagnósticas para la enfermedad son la causa de este aumento, aunque en el futuro -concluyen- se deben considerar factores ambientales y genéticos. En el estudio epidemiológico de Granieri¹², realizado en la República de S. Marino obtiene una incidencia media de 7,9 casos de 1990 a 2005, siendo mayor en el sexo femenino, llegando a las mismas conclusiones que en Ferrara, es decir, que el aumento de la supervivencia, acúmulo de casos incidentes, menor latencia diagnóstica y mejores pruebas complementarias para el diagnóstico, son las causas de este incremento, aunque sugieren que debe ser considerado un incremento real en la incidencia.

En Lorraine, Francia¹³, se obtiene un incremento de la incidencia media anual de 1990 a 2002 -es de 5,5 casos por 100.000 habitantes-, concluyendo que es de las más altas obtenidas en Francia, y que afecta sobre todo a mujeres. Concluye que esta frecuencia no se debe a un mejor diagnóstico de los casos leves, aunque no hace referencia expresa a la causa del aumento.

Poser encuentra en la Baja Sajonia, Alemania, que la incidencia varía de 2,6 en 1964 a 4,6 en 1985, concluyendo que la nueva Ley de Protección de Datos y la reducción de la latencia diagnóstica pueden explicar dicho incremento, aunque sospecha la existencia de un factor exógeno que tiene que identificarse.

En Escandinavia hay varios estudios epidemiológicos al respecto. Sundström *et al.*, en 2003, pusieron de manifiesto en el condado de Västerbotten un incremento anual del 2,6% en la incidencia de 1990 a 1997, que se atribuye a un aumento de la supervivencia de la enfermedad. Dahl, en 2004, obtiene una incidencia ajustada a la edad de 3,9 a 5,6 por 100.000 habitantes de 1974 a 1999, siendo de hasta 6,3 en mujeres y alcanzando un pico de incidencia de 10,2 en el período 1984-88. No dan explicación de este aumento. El estudio de Sarasoja¹⁴, en Finlandia Central, pasa de 3,8 casos de 1979-93 a 9,2 de 1994-98, siendo considerada una zona de muy alto riesgo. Este aumento lo relaciona con el uso de la resonancia magnética. El estudio en el condado de Hoderland, llevado a cabo por Graiten *et al.*, y publicado en 2006, obtiene unos resultados que permiten pasar de ser zona de bajo a alto riesgo en los últimos 50 años objeto de estudio. Refiere que harían falta estudios longitudinales para apreciar si hay factores ambientales y metodológicos que expliquen este posible incremento real. Risberg¹⁵, en su estudio en el condado de Oppland, al este de Noruega, obtiene una incidencia ajustada a la edad de 6,6 casos por 100.000 habitantes en 1989-93, a 7,6 de 1994-98, concluyendo que el aumento también observado en la prevalencia, al igual que el de la incidencia, dependen del estatus socioeconómico, clima y otras variables geográficas que determinan que se sospechen factores ambientales como causa de este aumento. Krökki¹⁶, en su estudio realizado en Ostrobothnia, obtiene una incidencia media de 6,3 casos por 100.000 habitantes, que se ha incrementado a expensas del sexo femenino, y llegan a la conclusión de que los resultados obtenidos pueden tener relación con factores ambientales como los bajos niveles de vitamina D, radiación UV y latitud.

Maura Pugliati publica en 2006¹⁷ un estudio epidemiológico sobre la enfermedad en Europa durante las tres últimas décadas. La incidencia media que obtiene es de 4,3 casos por 100.000 habitantes, siendo

difícil extrapolar los datos, dada la heterogeneidad que presentan los estudios analizados, obteniéndose las más altas en Escocia, Noruega y Cerdeña. Los resultados tienden a ser más elevados en aquellos países donde el grado de investigación es mayor, en los que se repiten los estudios mejorando la metodología y en aquellos países que tienen registros nacionales. El gradiente de latitud tiende a disminuir.

En la reunión de la ECTRIMS, celebrada en Madrid en 2006, el Dr. De Cuesta concluye que hay varios estudios que demuestran que la incidencia de la enfermedad está aumentando en mujeres, en dos grupos de edad, para la forma remitente-recurrente, apreciándose dicho aumento en los años 70, manteniéndose estable en los 80 y produciéndose de nuevo un aumento en los 90. Afirma que el mayor acceso al neurólogo, la introducción de la resonancia y el tratamiento inmunomodulador son los reponsables de este aumento.

Koutsouraki¹⁸ revisa los estudios epidemiológicos en la última década (2000-09), determinando que hay un aumento de la incidencia durante este tiempo. Concluye que la latitud no tiene un papel clave, que la enfermedad tiene un importante impacto en la calidad de vida, que afecta más frecuentemente a mujeres, sobre todo en la época productiva de la vida, y que el embarazo, posparto y vacunas pueden indicar el inicio y el curso de la enfermedad.

En el continente americano hay varios estudios que analizar. Noonan¹⁹, en Estados Unidos, encuentra que hay una prevalencia media de 85 casos por 100.000 habitantes, y aprecia un incremento del 50% en mujeres de 1991-94, cuando la compara con la de 1982-86, concluyendo que estos datos son consistentes con las observaciones actuales de mayor prevalencia e incidencia. Mayr²⁰, en su estudio en el condado de Olmest (Minnesota), realizado entre 1985-2000, obtiene una densidad de incidencia de 7,5 /100.000 personas-año, concluyendo que se mantiene estable la frecuencia de la enfermedad en los últimos 20 años. Warren²¹, en su estudio realizado en Alberta, obtiene que la incidencia varía de 20,9 casos en 1990 hasta 23,9 en 2004. Esta incidencia es la más alta registrada en el mundo, a la que parecen contribuir principalmente el diagnóstico a edad más joven y la mayor supervivencia. En Manittoba, Canadá, Marrie²² obtiene una incidencia media anual ajustada por sexo de 11,4 casos por 100.000 habitantes desde 1998 hasta 2004, habiéndose mantenido estable, por lo que poco contribuye a la prevalencia de 226,1 casos, que se considera de las más altas del mundo, siendo la supervivencia el principal responsable de esta prevalencia.

Ebers determina que en Canadá se pasa de una relación hombre:mujer de 1,5:1 a 4:1 y encontrando

que este aumento no es debido a un diagnóstico más precoz y no se aprecia en hombres. Concluye que no cree que esté en relación con los anticonceptivos y sí con el tabaco y otros factores socioambientales.

El trabajo de McLeod, en Australia²³, llega a la conclusión de que el aumento de la prevalencia con la latitud sur no tiene relación con la susceptibilidad genética, sino más bien con un factor ambiental. El estudio de Hammon²⁴, realizado en las ciudades de Perth, Newcastle y Hobart, donde 20 años antes se había realizado un estudio, concluye que la prevalencia ha aumentado, y la incidencia de período también en Hobart y Newcastle, permaneciendo estable en Perth. El mejor reclutamiento de casos, diagnóstico de casos más leves, aumento de la supervivencia y el mayor riesgo de desarrollar la enfermedad en la inmigración que en la población indígena parecen ser los responsables. Hay factores ambientales que pueden modificar la expresión de la enfermedad.

El trabajo de Al Araj²⁵ concluye que en Iraq no es rara la EM, donde los datos apuntan a que son similares a los obtenidos en Europa, existiendo alguna evidencia de un gradiente de latitud y un muy discreto aumento de la incidencia, principalmente en mujeres. En Japón, Houzen²⁶, en la provincia de Tokachi, se obtiene una incidencia media anual que pasa de 0,15 casos (1975-89) a 0,68 casos por 100.000 habitantes (1990-2004). El trabajo de Mazghi²⁷, desarrollado en Isfahan, Irán, documenta un incremento de la incidencia en mujeres en las últimas décadas, que lo atribuye a la interacción de factores ambientales, como insuficiencia de vitamina D, aumento de diagnósticos y cambios en el estilo de vida, más que a factores genéticos.

Elhami *et al.*²⁸, en un estudio realizado en Teherán, Irán, analizan la incidencia en los últimos 20 años y la prevalencia de punto, con diagnósticos de EM definitivos facilitados por la Sociedad Iraní de EM. Obtienen un incremento de la incidencia de 0,68 por 100.000 habitantes en 1989 a 5,68 en los años 2005-06, siendo la prevalencia de 50,57 por 100.000 habitantes, que le convierte en una zona de medio-alto riesgo de EM.

Son escasos los estudios que existen en África, y en Latinoamérica han aumentado desde la reunión de la LACTRIMS en 1999, manteniéndola dentro de la zona de riesgo bajo.

Taylor²⁹ publica que parece haber un gradiente de latitud en relación con el primer evento de naturaleza desmielinizante en la isla de Tasmania. Orton³⁰ refiere que la relación hombre:mujer en inmigrantes a Canadá está aumentando, pero depende de la región de origen y edad de migración, lo que sugiere que factores ambientales son importantes y posiblemente específicos de sexo.

Alonso³¹ realiza una revisión sistemática de los estudios de incidencia publicados entre 1966 y 2007, llegando a la conclusión de que el gradiente de latitud tan importante en los primeros estudios de incidencia se mantiene, pero disminuye, y en las cinco últimas décadas hemos asistido a un incremento de la enfermedad en el sexo femenino.

Benito-León y Bermejo³² analizan en su artículo si está cambiando la epidemiología de la EM, resaltando que los estudios epidemiológicos son fundamentales para intentar hallar la etiología de la enfermedad. Se afirma que hay consenso con respecto al aumento de la incidencia y la prevalencia en todo el mundo, siendo el aumento de la incidencia secundario a un mejor diagnóstico, sobre todo desde la introducción de la resonancia y el de la prevalencia a una mayor supervivencia, y este aumento de la incidencia es, sobre todo, a nivel del mundo desarrollado, aunque en países menos desarrollados parece que también. Refieren que la enfermedad avanza de norte a sur en el mundo desarrollado y que el “acervo” vikingo y sus migraciones pueden influir en esto. Hacen referencia a la luz solar, niveles de vitamina D que no justificaría este aumento. La falta de higiene, como factor protector, la exposición al virus de Epstein-Barr, especies de *Cándida*, que actuando en una persona genéticamente susceptible y a una edad determinada pueden inducir la enfermedad. Concluyen que ninguna teoría es convincente, pero que la precisión de los estudios epidemiológicos en la dilucidación de prevalencia e incidencia y sus perfiles temporales y espaciales, junto a análisis de las epidemias, nos pueden ayudar a desentrañar la causa de la enfermedad.

Merece destacar el artículo de Koch-Henriksen³³, en el que se comenta que la distribución desigual de la enfermedad a nivel mundial se debe a interacciones complejas entre la genética y el ambiente. La incidencia se puede afectar por la inseguridad en el diagnóstico; y la prevalencia, por la supervivencia que pueden influir en las variaciones geográficas y temporales. Los estudios que analizan sirven de base para afirmar que hay un aumento en la prevalencia e incidencia a nivel mundial, desafiando al gradiente de incidencia en Europa y Norteamérica y manteniéndolo en Australia y Nueva Zelanda. Afirman que hay un aumento de la incidencia en mujeres y que los estudios epidemiológicos se deben dirigir a los cambios en los estilos de vida. Llegan a la conclusión de que nuevas interacciones entre el ambiente y genética y de los genes entre sí complican la epidemiología de la enfermedad. Las conclusiones como corolario a las que llegan son:

- Aumento de la prevalencia en las últimas dé-

cadadas, principalmente por un aumento de la supervivencia.

- Aumento en la incidencia en mujeres, que determina que la relación de sexo lo haga.

- Desaparición del gradiente de latitud en Europa y Norteamérica.

- El aumento en la relación de sexo indica probablemente un efecto ambiental que actúa más en la población que a nivel individual.

- Los estudios epidemiológicos se deben focalizar en analizar los estilos de vida de la mujer occidental: uso de tabaco, obesidad, incorporación al mercado laboral, control de natalidad, etc.

- La epistasis y la epigenética probablemente influyen en las relaciones ambiente-genética.

No hago referencia a los estudios epidemiológicos españoles, ya que el tema es a nivel mundial, pero nos gustaría comentar varios aspectos. En primer lugar, la Tesis Doctoral defendida en 2007 titulada “Epidemiología de la esclerosis múltiple en la isla de Lanzarote y sus variaciones en los últimos años”, y en ella se llega a varias conclusiones:

- La prevalencia acumulada a fecha 31 de diciembre de 2004 es de 47,1, que se ha ido aumentando progresivamente desde 1980.

- La incidencia media en el periodo 2000-04 ha sido de 4,2, incrementándose desde 1980-84, que era de 1.

- Estos incrementos están en relación con un mejor diagnóstico relacionado con mejor cobertura sanitaria, no pudiéndose excluir un aumento real de la misma potenciada porque más de la mitad de la población tiene edades comprendidas entre los 20 y los 49 años.

- En nuestra serie hay menos predominio femenino, menos formas progresivas y un mayor número de SNA.

- Este porcentaje de SNA y de formas poco evolucionadas le hace un marco privilegiado para el estudio de marcadores clínicos, paraclínicos y, en especial, de marcadores genéticos, que junto a los fenómenos migratorios recientes nos pueden ayudar a entender las relaciones entre factores ambientales y genéticos de la enfermedad³⁴.

Mención especial merece el artículo de De Sá³⁵, sobre la epidemiología en España y Portugal de la esclerosis múltiple.

Puede aportar datos de mucho interés el estudio poblacional prospectivo puesto en marcha en Cataluña³⁶ (EPIDEMCAT).

De destacar el artículo publicado por Julián Benito en *Neuroepidemiology*³⁷ en el que se hace referencia al artículo de Elhami y el incremento observado en la incidencia y prevalencia de punto en Teherán, Irán, que pasa a ser zona de riesgo medio-alto.

□ Conclusiones

En lo que respecta a la esclerosis múltiple, existen publicados más estudios de prevalencia que de incidencia, aunque en las últimas décadas ha aumentado el número de estas últimas.

Cuando hablamos del aumento de la frecuencia de una enfermedad se plantea un debate de si realmente es así o simplemente se debe a una mejora en la capacidad diagnóstica que depende del mejor acceso a los servicios médicos de la población, mejores pruebas para detectar la enfermedad y mayor educación sanitaria de la población, que suele tener relación con la mejoría del status socioeconómico de ésta. Los escépticos a este debate prefieren la posición de que los aumentos en la frecuencia de la enfermedad son “ciclos de entusiasmo local debidos al interés de los investigadores”.

La esclerosis múltiple no es una excepción a este debate. La mejoría en el acceso a los servicios sanitarios, principalmente desde que está la resonancia magnética, ha producido un aumento en los diagnósticos de la enfermedad y también de los falsos positivos, de igual forma que la mayor educación sanitaria determina, sobre todo ante buen estatus socioeconómico de la población, que se acceda al Servicio de Salud y se facilite el diagnóstico de casos. Sin embargo, se está apreciando un aumento real en la incidencia de enfermedades autoinmunes, por lo que podemos estar asistiendo a un aumento real en la incidencia de la EM.

Las conclusiones a las que se llegan tras la revisión de la literatura son las siguientes:

- Las epidemias de la enfermedad, principalmente en las Feroe, nos pueden dar la clave de la enfermedad, ya que suponen la aparición de ésta en una zona en la que no se conocía.

- Asistimos a un aumento de la incidencia a nivel mundial, tanto en los países desarrollados como en los del tercer mundo.

- Las incidencias más altas se obtienen en Canadá, Noruega, Escocia, Cerdeña y Sicilia.

- En este aumento influye un diagnóstico más temprano, es decir, una reducción de la latencia diagnóstica y que se diagnostiquen formas más leves.

- Influyen en el aumento de la incidencia la educación sanitaria de la población en estudio y el mejor acceso a los servicios sanitarios.

- La incidencia ha aumentado en las últimas décadas, sobre todo en mujeres y en la forma remitente-recurrente.

- Este aumento es probable que esté en relación con los estilos de vida de las mujeres occidentales.

- Disminuye la importancia del gradiente de latitud en el hemisferio norte y se mantiene el gradiente en Australia y Nueva Zelanda.

- La alta incidencia de la enfermedad en Cerdeña y Sicilia contrasta con la baja en Malta, por lo que la hipótesis de los 80 se puede mantener, “la clave del diagnóstico puede estar en el Mediterráneo”.

- De algunos estudios se desprende la importancia de factores ambientales, como la vitamina D natural o la infección por el virus de Epstein-Barr.

- Factores ambientales, epigenéticos y genéticos entre sí interactúan de forma compleja con las migraciones para dibujar las figuras complejas de distribución de la enfermedad.

- Parece simplista la interacción genética-ambiente.

- El aumento del diagnóstico en afroamericanos y mestizos puede ir en esta dirección.

- Estudios de incidencia en Latinoamérica, donde la mezcla genética es compleja, pueden aportarnos bastante información.

- El último estudio publicado sobre el aumento de incidencia en Teherán le convierte en una zona de riesgo medio-alto de EM.

- Sería importante, de igual forma, estudios de incidencia en África, donde son prácticamente inexistentes.

- Estudios epidemiológicos dirigidos a analizar los estilos de vida de las mujeres occidentales nos pueden dar datos valiosos sobre el aumento de la incidencia en el sexo femenino.

- Aunque parece que estamos ante un aumento real de la enfermedad, no es descartable que se pueda deber a “entusiasmo local de los investigadores”, que unido al mejor conocimiento de la enfermedad por parte de la población y la mejora de los servicios sanitarios nos expliquen estos aumentos de incidencia.

- La heterogeneidad en los estudios dificulta las comparaciones. La mejora y homogeneidad en el diseño de los estudios epidemiológicos nos pueden ayudar a explicar mejor las variaciones en la frecuencia y a encontrar la causa de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1975;51:110-36.
- 2.- Kurtzke JF, Heltberg A. Multiple sclerosis in the Feroe Islands: an epitome. *J Clin Epidemiol* 2001;54: 1-22.

- 3.- Rossati G, Aiello I, Mannu L, et al. Incidence of MS in the town of Sassari, Sardinia, 1965-1985: evidence of increasing occurrence of the disease. *Neurology* 1988; 38(3):384-8.
- 4.- Pugliatti M, Riise T, Sotgiu MA, et al. Increasing incidence of multiple sclerosis in the province of Sassari, northern Sardinia. *Neuroepidemiology* 2005; 25(3):129-34.
- 5.- Granieri E, Casetta I, Govoni V, et al. The increasing incidence and prevalence of MS in a Sardinian province. *Neurology* 2000;55(6):842-8.
- 6.- Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S, et al. Possible increasing risk of multiple sclerosis in Catania, Italy. *Neurology* 2005;65(8):1259-63.
- 7.- Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S, et al. Increasing frequency of multiple sclerosis in Catania, Sicily: a 30 years-survey. *Mult Scler* 2011;17(3): 273-80.
- 8.- Grimaldi LM, Palmeri B, Salemi G, et al. High prevalence and fast rising incidence of multiple sclerosis in Caltanissetta, Sicily, southern Italy. *Neuroepidemiology* 2007;28(1):28-32.
- 9.- Ragonese P, Salemi G, D'Amalio M, Gammino M, Aridon P, Savattieri P. Multiple sclerosis in southern Europa: Moreale City, Italy. A twenty-years follow-up incidence and prevalence study. *Neuroepidemiology* 2004;23(6):306-9.
- 10.- Ranzato F, Perini P, Tzintzeva E, et al. Increasing frequency of multiple sclerosis in Padova, Italy: a 30-years epidemiological survey. *Mult Scler* 2003;9(4):387-92.
- 11.- Granieri E, Economou NT, De Gennaro R, et al. Multiple sclerosis in the province of Ferrara: evidence for a increasing trend. *J Neurol* 2007;254(12):1642-8.
- 12.- Granieri E, Monaldini C, De Gennaro R, et al. Multiple sclerosis in the republic of San Marino: a prevalence and incidence study. *Mult Scler* 2008;14(3): 325-9.
- 13.- Debouverine M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Roederer T, Guillemin F. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. *Mult Scler* 2007;13(8):962-7.
- 14.- Sarasoja T, Wikström J, Paltamaa M, Hakama M, Sumalathi LM. Occurrence of Multiple sclerosis in Central Finland: a regional and temporal comparison during 30 years. *Acta Neurol Scand* 2004;110(5):331-6.
- 15.- Risberg G, Aarseth JH, Nyland H, Lauer K, Myhr KM, Midgard R. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Oppland County a cross-sectional-population based study in a landlocked county of Eastern Norway. *Acta Neurol Scand* 2011;124(4):223-94.
- 16.- Krökki O, Bloigu R, Raunanen M, Remes A. Increasing incidence of multiple sclerosis in women in Northern Finland. *Mult Scler* 2011;17(2):133-8.
- 17.- Pugliatti M, Rosati G, Carton H, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006 Jul;13(7):700-22.
- 18.- Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S. epidemiology of multiple sclerosis in Europa: a review. *Int Rev Psychiatry* 2010;22(1):2-13.
- 19.- Noonan CV, Kathman SJ, White MC. Prevalence estimates for MS in the United States and evidence of a increasing trend in women. *Neurology* 2002;58(1):136-8.
- 20.- Mayr. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmest county, Minnesota, 1985-2000. *Neurology* 2003;61(10):1373-7.
- 21.- 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.
- 22.- Marrie RA, Yu N, Blandchar J, Leung S, Elliot L. The rising prevalence and changing age distribution of multiple sclerosis in Manitoba. *Neurology* 2010; 74(6):465-71.
- 23.- McLeod JG, Hammond SR, Hallpike JF. Epidemiology of multiple sclerosis in Australia. With NSM and SA survey. *Med J Aust* 1994;60(3):117-22.
- 24.- Hammond SR, McLeod JG, Millingen KS, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in three Australian cities: Perth, Newcastle and Hobart. *Brain* 1988;111:1-25.
- 25.- Al-Araji A, Mohamed AI. Multiple sclerosis in Iraq: does it the same features encountered in Western countries? *J Neurol Sci* 2005;234(1-2):67-71.
- 26.- Houzen H, Niino M, Hata D, et al. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in northern Japan. *Mult Scler* 2008;14(7):887-92.
- 27.- Maghzi AH, Ghazabi H, Ashan M, et al. Increasing female preponderance of multiple sclerosis in Isfahan, Iran: a population based study. *Mult Scler* 2010;61(3):359-61.
- 28.- Elhami R-S, Mohammad K, Sahraian MA, Eftekhari H. A 20-year incidence trend (1989-2008) and point prevalence (March 20, 2009) of multiple sclerosis in Teheran, Iran. A population based study. *Neuroepidemiology* 2011;36:141-7.
- 29.- Taylor BV, Lucas RM, Dear K, et al. Latitudinal variation in incidence and type of first central nervous system demyelinating events. *Mult Scler* 2010; 16(4):398-405.
- 30.- Orton SM, Ramagopalan SV, Brocklebank D, et al. Effect of immigration to multiple sclerosis sex ratio in Canada: the Canadian Collaborative Study. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 2010;81(1):31-6.
- 31.- Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 129-35.
- 32.- Benito-León J, Bermejo-Pareja F. ¿Está cambiando la

- epidemiología de la EM? *Rev Neurol* 2010;51(7): 385-6.
- 33.- Koch-Henricksen N, Soelberg-Sorensen P. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurology* 2010;9:520-32.
- 34.- Hernández Ramos FJ. Epidemiología de la esclerosis múltiple en la isla de Lanzarote y sus variaciones en los últimos años. Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla. 2007.
- 35.- De Sá J. La epidemiología de la esclerosis múltiple en Portugal y España. *Rev Neurol* 2010;51:387-92.
- 36.- Otero S, Battle J, Bonaventura I, et al. Situación actual de la esclerosis múltiple: pertinencia y puesta en marcha de un estudio poblacional de nuevos casos en Cataluña. *Rev Neurol* 2010;50:623-33.
- 37.- Benito-León J. Are the prevalence and incidence of multiple sclerosis changing? *Neuroepidemiology* 2011;36:148-9.