

Características clínicas y demográficas de los pacientes con esclerosis múltiple

Brenda Bertado-Cortés,^a Lyda Villamil-Osorio,^a Raúl Carrera-Pineda,^a Carlos Martínez-Cortés,^a José Guerrero-Cantera^b

Clinical and demographic characteristics of patients with multiple sclerosis

Background: Multiple sclerosis (MS) is a disease whose physiopathogenesis shows a complex interaction of genetic and environmental factors. Given that those factors have not been documented in our country, we describe the clinical and demographic characteristics from a sample of patients with MS.

Methods: We carried out an observational, descriptive, cross-sectional, and retrospective study in a Center for Demyelinating Diseases. We took the information from the clinical records of a sample of patients with multiple sclerosis, who arrived to the center from April 2014 to July 2015.

Results: We obtained data from 313 patients, out of which 65.5 % were women. Mean age was 41 years (SD 11.22). Minimum age of diagnosis was 12 years and maximum, 66 years; mean age of diagnosis was 32 years (SD 9.72). With regards to clinical variables, 3.4 % presented radiologically isolated syndrome (RIS), 82 % relapsing-remitting MS (RRMS), 13.9 % secondary-progressive MS (SPMS), and 0.8 % primary-progressive MS (PPMS). Of all the patients, 10 % had first or second degree relatives with diagnosis of this disease; 16 % had foreign ancestors; 27 % were smokers. Treatment consisted of glatiramer acetate, 28 %; intramuscular interferon beta 1a, 18 %; subcutaneous interferon beta 1a, 16 %; subcutaneous interferon beta 1b, 30 %; fingolimod, 3 %; and others, 5 %.

Conclusions: Clinical and demographic characteristics are similar to those reported in international literature. More studies would be needed to typify Mexican population with MS.

Keywords Palabras clave

Multiple sclerosis Esclerosis múltiple
Epidemiology Epidemiología

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria, crónica, desmielinizante del sistema nervioso central (SNC), considerada a su vez de tipo autoinmune y tiene una compleja interacción de factores genéticos y ambientales en su fisiopatología.^{1,2} Se ha descrito que es poco probable que la enfermedad sea el resultado de un solo evento causal y parece desarrollarse en poblaciones genéticamente susceptibles, como el resultado de exposiciones ambientales.³

En la esclerosis múltiple los determinantes etiológicos precisos de su aparición y curso clínico continúan siendo poco conocidos; sin embargo, dentro de la búsqueda de una mayor comprensión de lo que constituye el riesgo de la enfermedad o un curso clínico más grave, la epidemiología ha sido invaluable en la clarificación de manera eficiente de factores clave de comportamiento al igual que de factores ambientales y genéticos que modulan el riesgo, incluido el papel del virus de Epstein-Barr (VEB), la radiación ultravioleta, los niveles de vitamina D, el consumo de tabaco y el *locus* HLA-DR1 dentro del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).⁴

El número de personas con EM en el mundo se ha elevado. Se estima que incrementó de 2.1 millones en 2008 a 2.3 millones en 2013 y la prevalencia global fue de 30 en 2008 a 33 por 100 000 habitantes en 2013.⁵ En México, según las publicaciones de series hospitalarias y poblacionales, se indica un incremento en la prevalencia de la esclerosis múltiple: en el norte de México se habla de que hay 13 casos por cada 100 000 habitantes; sin embargo, estos datos solo contemplan a la población asegurada en esa región del país.⁶

Se han identificado varios factores relacionados con la esclerosis múltiple, como asociaciones genéticas, el origen étnico (la enfermedad es más frecuente en población caucásica), mayor afección de mujeres, tabaquismo, exposición a ciertos agentes infecciosos (virus de Epstein Barr), deficiencia de vitamina D, la latitud, entre otros.

El presente estudio tiene como propósito identificar y describir características demográficas y clínicas de pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple

^aServicio de Neurología

^bUnidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional
Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social,
Ciudad de México, México

Comunicación con: José Guerrero Cantera
Correo electrónico: neurojgc@gmail.com

Recibido: 02/11/2015

Aceptado: 02/05/2016

Introducción: la esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad que presenta una compleja interacción de factores genéticos y ambientales en su fisiopatología. Dado que esos factores han sido poco abordados en México, describimos las características clínicas y demográficas de una muestra de pacientes con EM.

Métodos: estudio observacional, descriptivo, transversal y retrolectivo, realizado en un hospital de tercer nivel. Se obtuvo información de expedientes clínicos de una muestra de pacientes con el diagnóstico de EM, captados de abril de 2014 a julio de 2015.

Resultados: se obtuvieron datos de 313 pacientes, 65.5 % mujeres, con edad promedio de 41 años (DE 11.22). La edad mínima del diagnóstico fue de 12 años y la máxima de 66; el promedio de edad del diag-

nóstico fue 32 años (DE 9.72). De la variante clínica 3.4 % tuvo síndrome neurológico aislado (CIS), EM remitente-recurrente 82 %, EM secundaria progresiva 13.9 % y EM primaria progresiva 0.8 %. El 10 % de los pacientes tenía parentesco de primer o segundo grado con diagnóstico de EM. El 16 % tuvo ascendencia extranjera. El 27 % tenía hábito tabáquico. Los tratamientos utilizados fueron el acetato de glatiramer 28 %, interferon beta 1a IM 18 %, interferon beta 1a SC 16 %, interferon beta 1b SC 30 %, fingolimod 3 % y otros 5 %.

Conclusiones: las características clínicas y demográficas son similares a lo reportado en la literatura internacional. Se requieren más estudios para caracterizar mejor a la población mexicana con EM.

Resumen

atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrolectivo en la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes del hospital mencionado. Se obtuvo información de los expedientes clínicos de una muestra de pacientes captados en el censo de la clínica de abril de 2014 a julio de 2015. Se incluyeron registros de pacientes adultos con el diagnóstico de esclerosis múltiple de acuerdo con los criterios de McDonald del 2010. El estudio fue autorizado por el Comité Local de Investigación.

Se obtuvieron datos directamente de los expedientes y se recolectaron en formatos diseñados para este fin; después se vaciaron en una base de datos electrónica.

Como principales variables para este estudio se obtuvieron edad, género, mes de nacimiento, edad del diagnóstico, fenotipo clínico de la esclerosis múltiple, antecedente familiar de esta enfermedad, ascendencia extranjera (presencia de un familiar antepasado nacido en un país que no fuera México del cual el paciente fuera descendiente).

Las variables cuantitativas se resumieron en media y desviación estándar, mientras que las variables cualitativas en frecuencia y porcentaje. Los datos fueron representados mediante cuadros. Para el análisis se utilizó el programa estadístico SPSS, en su versión 21.

Resultados

Se obtuvieron datos de 313 pacientes, aunque para algunas variables no se pudo disponer de información en todos los expedientes. La media de edad de

los pacientes fue de 41 años (DE 11.22) y fueron 108 hombres (34.5 %) y 205 mujeres (65.5 %). La media de la edad al diagnóstico fue de 32 años (DE 9.72); el intervalo más frecuente fue el de 21 a 30 años (32.9 %) y el de 31 a 40 años (34.5 %). Se encontró que la edad mínima del diagnóstico de esclerosis múltiple fue a los 12 años y la edad máxima a los 66 años. Antes de los 20 años se hizo el diagnóstico a 41 pacientes (13.1 %) y después de los 40 años a 61 pacientes (20 %). Había presencia de tabaquismo positivo en 27 % de los pacientes ($n = 270$), así como alguna otra enfermedad en el 43 % ($n = 247$) (cuadro 1).

Se registró el mes de nacimiento de los pacientes y hubo una distribución muy homogénea, de la cual resaltaba levemente el mes de agosto, con el 10.9 %. En 32 pacientes (11 %) había referencia de algún familiar afectado por esclerosis múltiple, de los cuales fueron abuelos 0.4 %, padres en 1.1 %, hermanos en 3.4 %, tíos 1.5 %, primos 3.7 % y sobrinos 0.8 %.

Cuadro 1 Características de pacientes con esclerosis múltiple ($n = 313$)*

Característica	<i>n</i>	%
Género		
Hombres	108	34.5
Mujeres	205	65.5
Edad al diagnóstico*		
Diagnóstico antes de los 20 años	41	13.1
Diagnóstico entre los 21 y 30 años	103	32.9
Diagnóstico entre los 31 y 40 años	108	34.5
Diagnóstico entre los 41 y 50 años	53	16.9
Diagnóstico entre los 51 y 60 años	7	2.2
Diagnóstico después de los 61 años	1	0.3
Tabaquismo ($n = 270$)	73	27
Comorbilidades presentes ($n = 247$)	107	43

*En la variable edad, la media \pm desviación estándar fue de 41 ± 11.22 y en edad al diagnóstico, de 32 ± 9.72

Cuadro II Aspectos geodemográficos de pacientes con esclerosis múltiple ($n = 304$)

Mes de nacimiento	<i>n</i>	Frecuencia %
Enero	27	8.9
Febrero	25	8.2
Marzo	26	8.6
Abril	24	7.9
Mayo	27	8.9
Junio	25	8.2
Julio	27	8.9
Agosto	33	10.9
Septiembre	23	7.6
Octubre	22	7.2
Noviembre	23	7.6
Diciembre	22	7.2
Antecedente familiar de EM	32	10
Pacientes con ascendiente extranjero y EM	49	16
Continentes de ascendencia		
Europa	43	87
América	3	6
Asia	4	7

El 16 % tenía algún familiar ascendiente nacido en el extranjero, principalmente de Europa (Noruega, Inglaterra, Francia, Escocia, Alemania) y de otros países de América; esos parientes fueron más frecuentemente abuelos. El 87 % de los pacientes eran originarios de la Ciudad de México (cuadro II).

Los pacientes se clasificaron de acuerdo con el fenotipo clínico: 260 estuvieron en la variedad remitente-recurrente (EMRR) (83.1 %), nueve con síndrome neurológico aislado (CIS) (2.9 %), dos en la forma primaria progresiva (0.6 %) y 42 en la forma secundaria progresiva (EMSP) (13.4 %) (cuadro III). Los pacientes con fenotipo clínico de EMRR tuvieron una edad promedio de 39.2 años (DE 9.78) y la edad promedio de diagnóstico fue de 31.3 años (DE 9.54); la edad promedio de los pacientes con fenotipo clínico de EMSP fue de 53.35 años (DE 13.61) y la edad promedio del diagnóstico de esclerosis múltiple se dio a los 36.46 años (DE 11.77); la edad prome-

dio de los pacientes con CIS fue de 36.89 años (DE 6.25) y la edad promedio de diagnóstico 32.11 años (DE 4.54). Para el caso de la EMPP la edad promedio fue de 56 años (DE 11.31) y del diagnóstico, 46.5 años (DE 6.36).

Con respecto a los tratamientos modificadores de la enfermedad que reciben los pacientes, al 28 % se le administró acetato de glatiramer, al 30 % interferón beta 1b, al 18 % interferón beta 1a IM, al 16 % interferón beta 1b SC, y a 3 % se le ministraron otros tratamientos (cuadro IV).

Discusión

La esclerosis múltiple es más común en mujeres que en hombres:^{1,3} en nuestra muestra de 313 pacientes se encontró que 65.5 % eran mujeres y 35.5 % hombres para una relación de 1.8 mujeres por cada hombre (1.8:1). Esta relación es menor a la de otras poblaciones, ya que en Europa, por ejemplo, se alcanzan relaciones de 4:1. Los estudios no han dilucidado alguna justificación convincente para la asociación entre los genes implicados en la enfermedad y el cromosoma X.³

Los pacientes estudiados se encuentran con edades entre los 19 y los 79 años con una edad promedio de 41. La edad mínima del diagnóstico fue a los 12 años y la edad máxima a los 66 años, con un promedio de edad del diagnóstico a los 32 años que concuerda con los datos que indican que la esclerosis múltiple afecta principalmente a los jóvenes y tiene un comienzo habitual entre los 20 y los 50 años, y una edad media de aparición a los 30 años. En nuestro estudio los pacientes diagnosticados entre los 21 y 50 años representaron el 84 % y fue menos frecuente el inicio de la enfermedad antes de los 20 años (13 %) y después de los 51 años (3 %). De acuerdo con el fenotipo, la EMRR tuvo una edad media al diagnóstico de 31.3 años y la de EMPP de 46.5 años, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura.

En algunas referencias se ha tratado de establecer si el mes de nacimiento influye en el riesgo del desarrollo de la esclerosis múltiple. Se ha notado que en el norte del Ecuador los individuos nacidos en el mes de mayo tienen 9.1 % mayor riesgo al compararse con un riesgo menor de 8.5 % de los nacidos en noviembre para el desarrollo de la esclerosis múltiple.³ A pesar de que el efecto del mes de nacimiento sobre el riesgo de esta enfermedad se ha reportado en numerosos grupos y a su vez esto puede influir en el riesgo futuro de la enfermedad,⁷ en nuestra población tal riesgo no parece ser probable o de alto valor, dado que la distribución del mes de nacimiento es muy similar y solo parece haber un porcentaje mayor en agosto (10.9 %); sin embargo, sin ser significativo con respecto a los otros meses en los que se destaca gran homogeneidad con porcentajes

Cuadro III Fenotipos clínicos de pacientes con esclerosis múltiple ($n = 313$)

Fenotipo	<i>n</i>	%
Remitente recurrente	260	83.1
Síndrome neurológico aislado	9	2.9
Primaria progresiva	2	0.6
Secundaria progresiva	42	13.4

entre el 7 y 8 %, esto resulta contrastante si comparamos esta información con un país como Escocia, en donde se ha visto 31 % más de nacimientos en abril y 20 % menos de nacimientos en noviembre.³ Aun así, este resultado puede deberse también a que no se ajusta al año y al lugar de nacimiento de cada paciente, como se ha realizado en algunas cohortes o en otras series noruegas y canadienses, además de que no se reproducen datos del hemisferio sur, que destaca por tener más diagnóstico de esclerosis múltiple en personas nacidas en noviembre-diciembre en comparación con las nacidas entre mayo y junio.⁸ Nuestros datos se asemejan a los de pacientes australianos e italianos, en los que se describió que el mes de nacimiento no otorga ningún factor de riesgo para el desarrollo de esclerosis múltiple.

El 10 % de los pacientes cuenta con un familiar de primer, segundo o tercer grado con el diagnóstico de esclerosis múltiple, un porcentaje menor a lo descrito, ya que el riesgo varía según la raza y la región geográfica,⁹ y cerca del 20 % de los pacientes con esta enfermedad en Europa tienen un familiar de primer grado con el mismo diagnóstico.¹⁰

Se describe que los padres suelen tener una tasa de riesgo de recurrencia (TRR) de 3 %;¹⁰ sin embargo, en nuestra población el padre correspondía a un 1.1 % y no se describió la presencia de hijos o hijas con la enfermedad. Para el caso de los hermanos, se describe una TRR de 4 % y en nuestro estudio se encontró del total de la muestra 3.4 % de hermanos con el diagnóstico. Para tíos-tías se describe una TRR de 2 % y en nuestra muestra se encontró 1.5 % de pacientes con antecedente de tía con esta enfermedad. Para sobrinos se habla de una TRR de 2 % y nosotros encontramos un 0.8 % de sobrinos con el diagnóstico. En el caso de los primos se encontró 3.7 % con antecedente del diagnóstico, con una TRR descrita en la literatura del 1 %. Queda para trabajos futuros asociar factores de riesgo para poder determinar la tasa de riesgo de recurrencia en los familiares y describir si los fenotipos clínicos son similares o difieren.

El 16 % de los pacientes de nuestra muestra contaba con ascendencia familiar extranjera y en el principal origen de los familiares extranjeros se encontró que 82 % provenía de Europa, en su mayoría españoles. De América provenía el 6 % y de Asia el 7 %. Los países europeos de donde proceden los ascendentes extranjeros son España, Noruega, Inglaterra, Francia, Escocia y Alemania, todos con una alta prevalencia de la enfermedad de más de 100 casos por 100 000 habitantes, lo que sugiere una alta condición genética; sin embargo, esto no se puede establecer de forma clara.

El 87 % de nuestros pacientes son originarios de la Ciudad de México, dado que es la población que tiene adscripción y mayor acceso a la Clínica de Enferme-

Cuadro IV Tratamiento modificador de la esclerosis múltiple (*n* = 313)

Medicamento	<i>n</i>	%
Acetato de glatirameró	88	28.1
Interferón beta 1a IM	56	17.9
Interferón beta 1a SC	50	16
Interferón beta 1b SC	94	30
Fingolimod	9	2.9
Mitoxantrona	3	1
Inmunoglobulina	1	0.3
Aziatropina	5	1.6
Micofenolato de mofetilo	1	0.3
No candidato a tratamiento	6	1.9

dades Desmielinizantes del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

La forma de presentación clínica más reconocida en la literatura debido a su evolución y manifestaciones clínicas es el fenotipo EMRR, que, si bien aún no hay estudios que tomen en cuenta la clasificación actual (2014), en los datos que se tenían previamente es el fenotipo de brote-remisión más frecuente y esto fue similar en nuestra población, dado que encontramos un 83 % de los pacientes con este fenotipo clínico. Asimismo, se describe que el fenotipo menos común es la EMPP y en nuestra población solo un 0.6 % cuenta con este fenotipo.

Se ha encontrado una asociación positiva entre el consumo de cigarrillo y el riesgo de desarrollo de la esclerosis múltiple, con un riesgo relativo de 1.6 para individuos con elevado índice tabáquico.¹¹ El tabaquismo también puede influir negativamente en la progresión de la enfermedad, dado que acelera la transición de RR a SP y a su vez los sujetos que tienen el hábito de fumar tienen el doble de probabilidad de padecer esclerosis múltiple primaria progresiva si se comparan con las personas con esclerosis múltiple que no fuman.¹¹ Además, se ha observado también una relación entre el tabaquismo y la producción de brotes. En nuestra muestra se encontró que de los 270 pacientes de los cuales se obtuvo esta información 27 % fueron positivos para el consumo de cigarrillo.

Reconocemos que hay diversas variables que son de interés clínico y epidemiológico que no fueron incluidas para este análisis; pese a esto, los resultados obtenidos son útiles para empezar a caracterizar a pacientes con esclerosis múltiple en México.

Conclusiones

Las características reportadas en el presente trabajo muestran un perfil general de los pacientes con esle-

rosis múltiple en un hospital de referencias y pueden servir como base para investigaciones futuras que puedan combinar todas las variables y aplicar las ecuaciones diseñadas a nivel mundial para lograr establecer una prevalencia, así como las relaciones genéticas y ambientales.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

- Hartung HP, Aktas O, Menge T, Kieseier B. Multiple Sclerosis and Related Disorders: Immune regulation of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol.* 2014;122:3-14. doi: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00001-7.
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2008 Oct 25;372(9648):1502-17. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7.
- Ramagopalan S, Dobson R, Meier U, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol.* 2010 Jul;9(7):727-39. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70094-6.
- Simpson S, Taylor B, Van Der Mei I. The role of epidemiology in MS research: Past successes, current challenges and future potential. *Mult Scler.* 2015 Jul;21(8):969-77. doi: 10.1177/1352458515574896.
- Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World. London: Multiple Sclerosis International Federation; 2013. Disponible en <http://www.msif.org/about-ms/publications-and-resources/>
- Corona T, Flores J. Esclerosis Múltiple (EM) en América Latina. *Revista Española de Esclerosis Múltiple.* 2009;12:5-8.
- Torkildsen Ø, Aarseth J, Benjaminsen E, Celius E, Holmøy T. Month of birth and risk of multiple sclerosis: confounding and adjustments. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014 Feb; 1(2):141-4. doi: 10.1002/acn3.37
- Staples J, Ponsonby AL, Lim L. Low maternal exposure to ultraviolet radiation in pregnancy, month of birth, and risk of multiple sclerosis in offspring: longitudinal analysis. *BMJ.* 2010;340:c1640.
- Marrie RA. Demographic, Genetic, and Environmental Factors That Modify Disease Course. *Neurol Clin.* 2011 May;29(2):323-41. doi: 10.1016/j.ncl.2010.12.004.
- Rice G. The genetic epidemiology of multiple sclerosis. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology.* 2004;10(6):28-37.
- Shirani A, Tremlett H. The effect of smoking on the symptoms and progression of multiple sclerosis: a review. *J Inflamm Res.* 2010;3:115-26.