

Factores de riesgo y pronóstico de pacientes con esclerosis múltiple del estado de Michoacán, México: Un estudio de casos y controles

Magaña-Zamora Lucía,* Chiquete Erwin,* Campos-González Israel David,** Cantú-Leal Raúl,** Ibarra-Bravo Octavio,** Punzo-Bravo Guillermo,** Rojas-Flores Ignacio**

*Departamento de Neurología y Psiquiatría; Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Salvador Zubirán"; Ciudad de México, D.F., México. **Departamento de Neurología. Hospital General de Morelia "Dr. Miguel Silva". Morelia, Michoacán, México. ***Departamento de Neurología. Centro Unión. Morelia, Michoacán, México.

Revista Mexicana de Neurociencia

Marzo-Abril, 2012; 13(2): 78-85

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune, crónico-degenerativa y usualmente discapacitante que afecta principalmente a adultos jóvenes.¹⁻³ Se calcula que alrededor del mundo existen más de 2.5 millones de individuos afectados. En México no contamos con estudios poblacionales censales que permitan estimar con precisión la carga sanitaria de la EM, pero es posible que su preva-

lencia sea de al menos 1.5 a 12 pacientes por cada 100,000 habitantes.⁴⁻¹⁰ Esto contrasta enormemente con la prevalencia estimada en países desarrollados, que suele reportarse en torno a 80 a 190 casos por 100,000 habitantes.¹¹⁻¹⁸ Esto puede deberse en parte al gradiente latitudinal epidemiológico desde el ecuador hacia los polos del planeta, que en sí mismo obedece a circunstancias ambientales y a la composición genética de las poblaciones que habitan las distintas regiones del orbe,¹⁸⁻²⁰ pero el subdiagnóstico

RESUMEN

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) no ha sido completamente estudiada en las distintas poblaciones de México. La carencia de información podría ser una barrera para la correcta identificación y manejo de pacientes que viven con EM. **Objetivo:** Describir los factores de riesgo para EM y su pronóstico funcional en una población mexicana. **Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo de casos y controles. De junio de 2008 a junio de 2010 se registraron casos de EM en distintas comunidades de Michoacán. Igual número de sujetos sin enfermedad neurológica conocida pareados por edad (± 1 año) y género conformaron el grupo control. Se indagó a todos los sujetos sobre factores de riesgo. **Resultados:** Un total de 75 pacientes cumplieron criterios de EM: 36.6 años de edad promedio, proporción mujer:hombre de 2:1, 77% de la Ciudad de Morelia, 81% con EM remitente recurrente. En el análisis univariado, comparado con controles, los pacientes con EM recibieron mayor educación y tenían mayor proporción de registros con historia de EM o alguna enfermedad autoinmune. En el análisis multivariado sólo el antecedente familiar de autoinmunidad se asoció directamente al riesgo de EM. El tratamiento de EM más frecuente fue interferón beta (50%), inmunosupresor combinado (36%), esteroide solo (8%) y azatioprina (1%). Sin embargo, 50% de los pacientes se declararon usuarios de terapia alternativa. En un modelo de riesgos

Risk factors and outcome of patients with multiple sclerosis from the State of Michoacan, Mexico: A case-control study

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) has not been completely studied in different regions of Mexico. The lack of information could be a barrier for the correct identification and management of patients living with MS. **Objective:** To describe factors associated with MS and its functional outcome in a Mexican population. **Material and methods:** A case-control study was performed. From June 2008 to June 2010 cases with MS were registered from different communities of the State of Michoacan. An equal number of age-and-sex paired subjects without known neurologic disease comprised the control group. All were investigated for risk factors. **Results:** A total of 75 patients met MS diagnostic criteria: mean age 3.6 years, female-to-male ratio of 2:1, 77% from Morelia City, 81% with relapsing-remitting MS. In univariate analysis, as compared with controls, patients with MS were more educated, and had a higher frequency of family history for MS and of autoimmune diseases. However, in the multivariate analysis only the family history of autoimmune disease was significantly associated with MS risk. The most frequent treatment for MS was Interferon beta (50%), combined immunosuppression (36%), steroids alone (8%), and azathioprine (1%).

proporcionales de Cox, sólo el tipo de EM fue pronóstico de un puntaje en la escala de discapacidad EDSS > 4, a una evolución promedio de cinco años (formas progresivas, RR: 7.29; IC del 95%: 2.51-21.19). **Conclusiones:** En este estudio el factor de riesgo epidemiológico para EM más importante fue el antecedente familiar de autoinmunidad. A su vez, la forma clínica de EM fue el determinante mayor del pronóstico funcional.

Palabras clave: Autoinmunidad, esclerosis múltiple, inmunomodulación, pronóstico.

Nonetheless, 50% of MS patients declared using complementary therapies. In a Cox proportional hazards model, only the type of MS was a prognosticator of a score in the Expanded Disability Status Scale > 4, during a mean disease duration of 5 years (progressive forms of MS, RR: 7.29; IC del 95%: 2.51-21.19). **Conclusion:** In this study the most important epidemiological risk factor for MS was the family history of autoimmunity. On the other hand, the type of MS was the main determinant of functional outcome.

Key words: Autoimmunity, immunomodulation, multiple sclerosis, outcome.

y/o subregistro en México también podría ser factor contribuyente.

Los aspectos epidemiológicos de la EM en nuestro país han sido en realidad poco estudiados,⁴⁻¹⁰ si comparamos la producción científica de otros países en este tópico.¹¹⁻¹⁸ Esto podría imponer una barrera para reconocer la importancia de esta enfermedad y sus consecuencias en México. Así, el desconocimiento favorece al subdiagnóstico y potencialmente a un tratamiento inadecuado. Nuestro objetivo fue el de describir los factores de riesgo y evolución clínica de un grupo de pacientes mexicanos con EM.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y transversal de tipo casos y controles. Durante 24 meses, de junio de 2008 a junio de 2010, se contactó a todos los pacientes con diagnóstico conocido de EM en el estado de Michoacán y se les aplicó un cuestionario para recabar datos demográficos, epidemiológicos y clínicos. Para contactar a los pacientes se contó con el apoyo de la Asociación Michoacana de Neurociencias A.C. (que reúne a la mayoría de los neurólogos y neurocirujanos del estado de Michoacán), así como de la Asociación Esclerosis Múltiple de Michoacán IAP (grupo de ayuda para pacientes con EM). Los pacientes recibieron información acerca del estudio y firmaron un consentimiento de participación. Para definir a los casos se utilizaron los criterios de EM recurrente-remitente de McDonald revisados en 2005,²¹ y los de progresiva de Schumacher revisados en 2009.²² Se incluyeron en el estudio a todos los individuos que contaran con el diagnóstico de EM y que acudieran a atención médica en diferentes servicios institucionales de salud hospitalaria en el inte-

rior del estado de Michoacán. Posterior a la aplicación del cuestionario se recolectaron las características de los estudios realizados en cada uno de los pacientes para llegar al diagnóstico de EM: imagen por resonancia magnética (IRM), análisis de líquido cefalorraquídeo y potenciales evocados, si contaban con ellos. Para asegurar la participación del mayor número posible de pacientes se siguieron las siguientes estrategias:

1. Se solicitó en forma personal a los miembros de la Asociación Michoacana de Neurociencias que comunicaran a sus pacientes con diagnóstico de EM y los invitaran a participar.
2. Se solicitó la participación abierta de los pacientes con diagnóstico de EM a través de su asociación, para lo cual se acudió a tres de las reuniones que se llevan a cabo mensualmente.
3. Se hizo difusión abierta en los foros médicos y hospitales públicos y privados. Se acudió a Hospitales en Zamora, Uruapan, Zitácuaro, Pátzcuaro, Ciudad Hidalgo y Morelia, del estado de Michoacán, y se habló directamente con neurólogos, médicos internistas y de primer contacto que pudiesen estar relacionados con pacientes con EM.
4. Para dar a conocer al médico tratante la metodología empleada se envió la encuesta y se solicitó información sobre el diagnóstico, actividad funcional y tratamiento.
5. Se buscó apoyo de estudios de actualización en el Hospital General Dr. Miguel Silva (IRM) para los pacientes que aceptaron participar.

Además, de acuerdo con una evaluación neurológica se catalogó a cada uno de los pacientes con base en la escala expandida del estado de discapacidad de Kurtzke (EDSS, del inglés *Expanded*

*Disability Status Scale).*²³ Se aplicaron además otras escalas funcionales y de calidad de vida para pacientes con EM. Se revisaron todos los estudios de imagen y otros paraclínicos con que contara cada paciente para definir de forma precisa los casos. Los criterios de diagnóstico de McDonald y Schumacher fueron operativamente los criterios de inclusión. Se eliminaron del registro a los pacientes que declinaran continuar participando, o a quienes no cumplieran estrictamente con los criterios de diagnóstico una vez revisado cada caso por el grupo de investigadores, aunque la referencia inicial por el médico tratante fuera de EM. Los controles fueron seleccionados de la población abierta sin enfermedad conocida, sin ningún déficit neurológico clínico, y que aceptaran participar en el estudio. Fueron seleccionados como controles a los individuos que parearan por edad (± 1 año) y género a cada uno de los pacientes registrados en este estudio. Así, se incluyeron inicialmente 77 pacientes con EM probable y a 77 controles pareados por edad y género. Cada caso fue revisado minuciosamente por los investigadores para evaluar su cumplimiento con los criterios de diagnóstico para EM. Sólo se incluyeron casos o controles que tuvieran residencia permanente en el estado de Michoacán. Se indagó respecto a la ascendencia directa (con distancia de una generación) extranjera o indígena tanto para casos como para los controles.

Las frecuencias relativas son reportadas como porcentajes. Las variables cuantitativas continuas se describen como media aritmética y desviación estándar o con mínimo y máximo, según correspondan a una distribución normal o no, respectivamente. La prueba χ^2 de Pearson fue usada para comparar las frecuencias de variables nominales cualitativas, entre dos grupos, o para evaluar la homogeneidad en la distribución de dichas variables entre tres o más grupos. La prueba t de Student fue usada en la comparación de variables cuantitativas continuas de distribución normal, entre dos grupos, o la prueba U de Mann-Whitney cuando la distribución no fue paramétrica. En la comparación del puntaje de la escala EDSS según variables de interés, se empleó la prueba de medianas. Para encontrar variables de predicción asociadas al diagnóstico de EM en comparación con controles sanos, se construyó un análisis multivariado mediante regresión logística binaria. Las covariables independientes fueron escogidas si $p < 0.1$, en el paso de selección mediante análisis univariado. Una $p < 0.05$ fue considerada como significativa en el paso final de la regresión, en un método de descarte de tipo condicional "hacia delante".

Para los resultados de la regresión logística se proveen las razones de momios u Odds Ratios (OR, por sus siglas en inglés) con los respectivos intervalos de confianza (IC) de 95%. La adecuación de los modelos y su confiabilidad fue evaluada mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, la cual fue considerada como confiable cuando $p > 0.20$. Para encontrar variables de predicción independiente de un puntaje EDSS > 4 en pacientes con EM se realizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox, considerando como variable "tiempo" al periodo de evolución con la enfermedad, desde el diagnóstico hasta el momento del registro, y la variable dependiente un puntaje en la escala de discapacidad EDSS > 4 al momento del reclutamiento en el registro. Si bien el análisis de riesgos proporcionales de Cox fue propuesto para estudios de observación longitudinal, en el presente estudio (de observación transversal) se fijó el objetivo de incluir en el análisis variable independiente en función del tiempo, que es el principal modificador de la historia natural de la enfermedad. Así, con este modelo multivariado se provee el riesgo relativo (RR) a las variables independientes identificadas con el modelo, y se construyeron además análisis actuarios con el método de Kaplan-Meier para graficar el comportamiento de la enfermedad en virtud del tiempo para alcanzar una EDSS > 4 .

Todos los valores de p para comparaciones fueron calculados a dos colas y considerados como significativos cuando $p < 0.05$. El paquete estadístico SPSS v17.0 será usado en todos los cálculos.

RESULTADOS

Se reclutaron a 77 pacientes enviados con diagnóstico de EM, de los cuales se confirmó esta condición en 75 casos que cumplieron estrictamente los criterios de diagnóstico; por lo que dos pacientes (cuya IRM no cumplió con los criterios) y sus respectivos controles pares fueron excluidos del presente análisis. De esta forma, fueron estudiados un total de 150 individuos (75 casos y 75 controles pareados por género y edad ± 1 año) con residencia permanente en el estado de Michoacán. Un 77% radicaba en la capital del estado, ciudad Morelia (*Tabla 1*). Los controles no contaron con IRM de cerebro, punción lumbar o estudios de potenciales evocados, pero fueron investigados respecto a factores demográficos y de riesgo para EM, y fueron comparados con los factores recabados para los casos, con el fin de evaluar la asociación de dichas variables con la enferme-

Tabla 1
Descripción de los casos y sus controles pareados por edad y género

Variable	Total (n = 150)	Casos (n = 75)	Controles (n = 75)	Valor de p
Género femenino, n (%)	100 (66.7)	50 (66.7)	50 (66.7)	1.000
Edad, media (DE), años	36.5 (12.13)	36.6 (12.15)	36.4 (12.17)	0.888
Edad < 40 años, n (%)	90 (60.0)	45 (60.0)	45 (60.0)	1.000
Estado civil				0.721
Soltero, n (%)	57 (38.0)	27 (36.0)	30 (40.0)	
Casado, n (%)	86 (57.3)	45 (60.0)	41 (54.7)	
Viudo, n (%)	1 (0.7)	0 (0)	1 (1.3)	
Divorciado, n (%)	6 (4.0)	3 (4.0)	3 (4.0)	
Escolaridad > 6 años, n (%)	118 (78.7)	66 (88)	52 (69.3)	0.005
Ocupación				0.112
Profesionista, n (%)	60 (40.0)	25 (33.3)	35 (46.7)	
Hogar, n (%)	34 (22.7)	16 (21.3)	18 (24.0)	
Otros, n (%)	56 (37.3)	34 (45.3)	22 (29.3)	
Residencia en Morelia, Mich., n (%)	115 (76.7)	54 (72.0)	61 (81.3)	0.177
Ascendencia extranjera, n (%)	19 (12.7)	13 (17.3)	6 (8.0)	0.086
Ascendencia indígena, n (%)	14 (9.3)	5 (6.7)	9 (12.0)	0.262
Antecedente familiar de EM, n (%)	10 (6.7)	10 (13.3)	0 (0)	0.001
Antecedente familiar de EA, n (%)	25 (16.7)	17 (22.7)	8 (10.7)	0.049
Antecedente personal de atopia, n (%)	39/149 (26.2)	21/74 (28.4)	18/75 (24.0)	0.543
Antecedente de varicela, n (%)	89/123 (72.4)	37/51 (72.5)	52/72 (72.2)	0.968
Vacunación contra VHB, n (%)	70/148 (47.3)	27/74 (36.5)	43/74 (58.1)	0.008

DE: Desviación Estándar. EM: Esclerosis Múltiple, EA: Enfermedad Autoinmune, VHB: Virus de la hepatitis B.

Tabla 2
Análisis multivariado sobre los factores asociados al diagnóstico de esclerosis múltiple (análisis de casos y controles, n = 150):
Modelo de regresión logística binaria

Variable	Coeficiente de regresión	Error Estándar	OR multivariado (IC del 95%)	Valor de p
Antecedente familiar de enfermedad autoinmune				
0 = No				
1 = Sí	1.068	0.504	2.91 (1.08-7.82)	0.034
Constante	-0.662	0.214	—	0.002

OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza.

dad. De los 75 pacientes confirmados con EM, 50 (66.7%) fueron del género femenino y 25 (33.3%) del masculino (relación 2:1, respectivamente) (*Tabla 1*). Un total de 14 (18.7%) pacientes fueron de nuevo diagnóstico y 61 (81.3%) ya contaban con éste. El promedio de edad para los casos fue de 36.6 años, no diferente de controles (*Tabla 1*).

En la comparación de casos y controles no se encontraron diferencias en el estado civil ($p = 0.721$), antecedente familiar de ascendencia extranjera ($p = 0.086$), antecedente familiar de ascendencia indígena ($p = 0.262$), antecedente personal de atopia ($p = 0.433$), antecedente personal de varicela ($p = 0.968$), ni convivencia con animales ($p = 0.571$) o in-

greso económico ($p = 0.331$). No obstante, se encontraron diferencias significativas en la escolaridad, presencia de EM en la familia, o de enfermedad autoinmune. Notablemente, se encontró una asociación opuesta a lo esperado respecto al antecedente de vacunación contra la infección por el virus de la hepatitis B (VHB), ya que éste fue más frecuente en controles que en casos (*Tabla 1*). Sin embargo, en el análisis multivariado mediante regresión logística binaria ajustado por edad, género, ascendencia familiar, antecedente de atopia, vacunación contra VHB, antecedentes familiares de EM, antecedente personal de varicela o de atopia, sólo el antecedente familiar de enfermedad autoinmune resultó

significativamente asociado al diagnóstico de EM (OR: 2.9; IC de 95%: 1.08-7.82, $p = 0.03$) (*Tabla 2*).

En cuanto a las características particulares del grupo de enfermos, se encontró que la forma de EM más frecuente fue la remitente recurrente (81.3%), seguida de la progresiva secundaria (14.7%) y progresiva primaria (4%). Así, en su conjunto las formas progresivas correspondieron al 18.7% de la distribución de casos. El tiempo promedio de evolución con el diagnóstico de EM fue de seis años (mediana de cinco años). El tratamiento específico para EM más usado fue el interferón beta 1a (37.8%), luego interferón beta 1b (12.2%), tratamiento inmunosupresor combinado (36.5%), esteroide (8.1%); y con azatioprina, mitoxantrona, acetato de glatirámero y sin tratamiento farmacológico en

un (1.4%) caso, cada uno. De esta forma, en su conjunto el tratamiento con interferón beta correspondió a 48.7%. El tratamiento alternativo fue usado por 37 (50%) pacientes, no necesariamente por consejo médico formal.

En un modelo de riesgos proporcionales de Cox, usando como variable de tiempo el lapso de evolución entre el diagnóstico y el momento del registro, y como variable dependiente un puntaje en la escala EDSS > 4, el único determinante independiente de discapacidad significativa al momento del reclutamiento en el estudio fue el tipo de EM (formas progresivas frente a remitente recurrente, RR: 7.29; IC del 95%: 2.51-21.19) (*Tabla 3 y Figura 1*). Notablemente, el tratamiento inmunomodulador con interferones no fue un factor protector independiente de

Tabla 3

Ánálisis multivariado sobre los factores asociados a una calificación de discapacidad funcional de esclerosis múltiple (EDSS > 4, análisis de casos con esclerosis múltiple, $n = 75$), con una evolución promedio desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el momento del registro en el estudio de 6 años (mediana 5 años): Modelo de riesgos proporcionales de Cox*

Variable	Coeficiente de regresión	Error Estándar	OR multivariado (IC del 95%)	Valor de p
Formas progresivas de esclerosis múltiple 0 = No 1 = Sí	1.977	0.544	7.29 (2.51-21.19)	< 0.001

RR: Riesgo Relativo. **IC:** Intervalo de Confianza. * Las formas progresiva primaria ($n = 3$) y secundaria ($n = 11$) fueron agrupadas para generar la variable "formas progresivas" ($n = 14$).

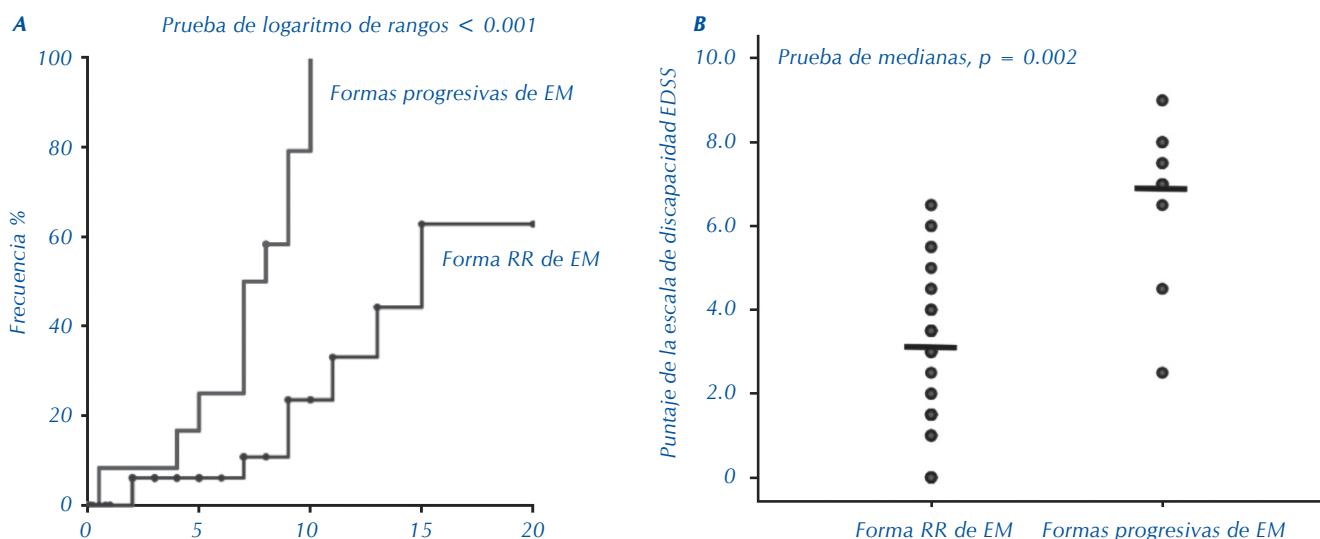


Figura 1. A. Análisis actuarial con el método de Kaplan-Meier que muestra la probabilidad de alcanzar un puntaje en la escala funcional para esclerosis múltiple (EDSS) > 4, en función del tipo de esclerosis múltiple (remitente-recurrente frente a formas progresivas). B. Distribución del puntaje en la escala EDSS en función del tipo de esclerosis múltiple. Para la variable "formas progresivas" se agruparon los casos de esclerosis múltiple progresiva primaria ($n = 3$) y progresiva secundaria ($n = 11$).

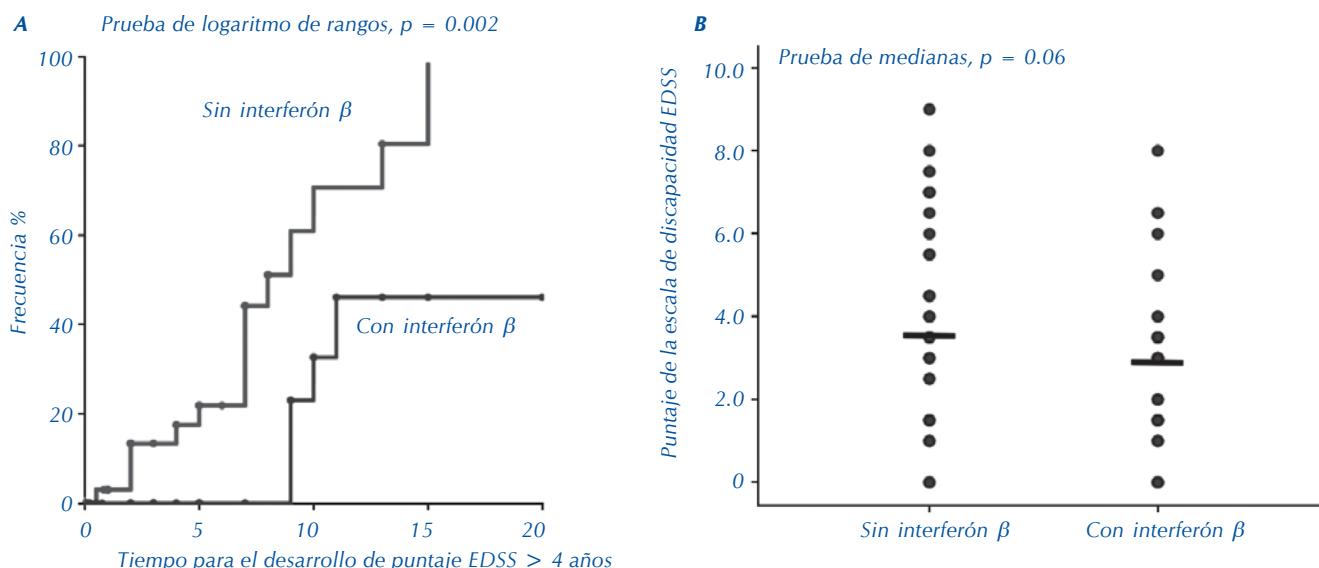
discapacidad significativa, aun cuando en el análisis univariado con el método de Kaplan-Meier pareció mostrar un efecto positivo del uso de interferón beta, en comparación con otras formas de tratamiento, principalmente inmunosupresor (*Figura 2*).

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que la proporción de pacientes con las distintas variantes clínicas de EM es muy similar a la reportada en otras poblaciones.^{24,25} Además se confirma que cuando se ajusta por edad y género (dos variables asociadas al riesgo de EM), mediante la inclusión de controles sanos, otras características epidemiológicas como son el antecedente de autoinmunidad en la familia (y presumiblemente una predisposición genética a este estado) explican el riesgo para desarrollar EM.^{26,27} Sin embargo, en nuestro estudio no fueron evaluados marcadores genéticos y biológicos fuertemente asociados al riesgo de EM.²⁷ Notablemente, en este grupo de mexicanos no se pudo confirmar que el antecedente de varicela estuviera asociado al diagnóstico de EM.^{28,29} Sin embargo, aunque éste es un tópico en espera de confirmación,^{30,31} el subregistro de infección por varicela (hecho mediante simple toma de historia clínica convencional) y el tamaño de muestra limitado pudieron explicar la ausencia de asociación entre esta infección viral y la EM.

El antecedente de vacunación contra VHB fue más frecuente entre controles, que en casos con EM, lo que parece contrario a lo observado previamente.^{33,34} Sin embargo, nuestro estudio no anticipó el fenómeno, por lo que no se recabó el tiempo de aplicación de la vacuna (esto es, antes o después del diagnóstico de EM), por lo que es posible que entre sujetos sanos sin ninguna "contraindicación" para la vacuna ésta fuera más frecuente, mientras que en pacientes con EM ya diagnosticada, pudo no haberse aplicado la vacunación contra VHB por temor a una exacerbación.³⁴ Esto sin embargo, es una hipótesis que no pudo ser confirmada con el diseño original de nuestro estudio, aunque la asociación entre la vacunación para VHB (y otros virus) y el riesgo de EM se ha debatido con estudios bien diseñados.³⁴ Situación similar se observa en otros factores de riesgo epidemiológico, como son el tabaquismo, consumo de café y convivencia con animales.^{35,36}

El hecho de que el análisis univariado mostrara un efecto protector de la terapia inmunomoduladora con interferón beta, en cuanto al desarrollo de discapacidad funcional significativa, pero que en el análisis multivariado sólo la forma clínica de EM se asociara independientemente la probabilidad de discapacidad, se explica debido a que fue más probable el uso de terapia inmunomoduladora con interferón en el grupo de pacientes con EM remitente recurrente, mientras que



las formas progresivas recibieron más frecuentemente terapia inmunosupresora combinada. Esto es, parece ser que el tratamiento con interferón sólo señaló indirectamente a pacientes con EM remitente recurrente, que implicó *per se* un mejor pronóstico, comparado con las formas progresivas.

Este estudio tiene limitaciones que deben ser advertidas para la correcta interpretación de sus resultados. Primeramente, con un diseño transversal de casos y controles muchas variables presentes en la evolución natural de la enfermedad pudieron no ser registradas. Adicionalmente, no se registró la historia de recaídas y su manejo, y el diseño de este estudio no contempló considerar absolutamente todos los factores de riesgo epidemiológico descritos para EM. Otros factores de riesgo y variantes alélicas en genes clave pudieran explicar mejor el riesgo de EM, en comparación con el solo antecedente de autoinmunidad en miembros de la familia. Asimismo, los efectos benéficos del tratamiento inmunomodulador pudieran no estar adecuadamente representados en esta cohorte, pues el tamaño de muestra con seguridad no tiene el poder estadístico para detectar diferencias estadísticamente significativas en este rubro, además de que no se registraron variables como apego al tratamiento, momento de inicio del mismo respecto al diagnóstico y evolución de la enfermedad, así como su relación con la carga de lesiones antes y durante la terapia. Más aún, otras formas de tratamiento actualmente aprobadas fueron muy infrecuentes o ausentes del todo en nuestro grupo de pacientes.

CONCLUSIÓN

En esta población se observaron características de la EM que coinciden con lo informado en otras poblaciones, particularmente la proporción de variantes de EM y la relación de género. Sin embargo, en un diseño de casos y controles con pareamiento por edad y género, sólo el antecedente familiar de enfermedad autoinmune se asoció al riesgo de EM. Además, la forma clínica de EM es la variante más importante que determinó el curso de la enfermedad, en términos de discapacidad. Más estudios se requieren para evaluar los factores que determinan la respuesta al tratamiento, el impacto personal de la enfermedad y la carga sanitaria de ésta en la población mexicana.

REFERENCIAS

1. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
2. Hassan-Smith G, Douglas MR. Management and prognosis of multiple sclerosis. *Br J Hosp Med (Lond)* 2011; 72: M174-6.
3. Flores-Rivera JJ. Fingolimod: Una novedosa terapia, modulador de los receptores de esfingosina para las formas recurrentes de esclerosis múltiple. *Rev Mex Neuroci* 2010; 11: 234-9.
4. Alter M, Olivares L. Multiple sclerosis in Mexico. An epidemiologic study. *Arch Neurol* 1970; 23: 451-9.
5. Rodríguez GA, Sotelo MJ. [Multiple sclerosis in Mexico]. *Salud Pública Mex* 1981; 23: 451-6.
6. Gonzalez O, Sotelo J. Is the frequency of multiple sclerosis increasing in Mexico? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 528-30.
7. Corona T, Rodrigues JL, Otero E, Stopp L. Multiple sclerosis in Mexico: hospital cases at the National Institute of Neurology and Neurosurgery, Mexico City. *Neurología* 1996; 11: 170-3.
8. De la Maza M, García J, Bernal J, Fuentes M. [A review of the epidemiology of multiple sclerosis in Mexico]. *Rev Neurol* 2000; 31: 494-5.
9. Velázquez-Quintana M, Macías-Islas MA, Rivera-Olmos V, Lozano-Zárate J. [Multiple sclerosis in Mexico: a multicentre study]. *Rev Neurol* 2003; 36: 1019-22.
10. Cordova J, Vargas S, Sotelo J. Western and Asian features of multiple sclerosis in Mexican Mestizos. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 146-51.
11. Aguirre-Cruz L, Flores-Rivera J, De La Cruz-Aguilera DL, Rangel-López E, Corona T. Multiple sclerosis in Caucasians and Latino Americans. *Autoimmunity* 2011; 44: 571-5.
12. Noonan CW, Kathman SJ, White MC. Prevalence estimates for MS in the United States and evidence of an increasing trend for women. *Neurology* 2002; 58: 136-8.
13. Warren SA, Svenson LW, Warren KG. Contribution of incidence to increasing prevalence of multiple sclerosis in Alberta, Canada. *Mult Scler* 2008; 14: 872-9.
14. Gray OM, McDonnell GV, Hawkins SA. Factors in the rising prevalence of multiple sclerosis in the north-east of Ireland. *Mult Scler* 2008; 14: 880-6.
15. Bentzen J, Flachs EM, Stenager E, Brønnum-Hansen H, Koch-Henriksen N. Prevalence of multiple sclerosis in Denmark 1950-2005. *Mult Scler* 2010; 16: 520-5.
16. Ahlgren C, Odén A, Lycke J. High nationwide prevalence of multiple sclerosis in Sweden. *Mult Scler* 2011; 17: 901-8.
17. Millefiorini E, Cortese A, Di Rezze S, Barletta G, Bellantonio P, Batocchi AP, Di Battista G, et al. The prevalence of multiple sclerosis in central Italy. *Mult Scler* 2010; 16: 1432-6.
18. Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 182-91.
19. Risco J, Maldonado H, Luna L, Osada J, Ruiz P, Juarez A, Vizcarra D. Latitudinal prevalence gradient of multiple sclerosis in Latin America. *Mult Scler* 2011; 17: 1055-9.
20. Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, Fujihara K, Kikuchi S, Matsui M, et al. Research Committee of Neuroimmunological Diseases. Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. *Mult Scler* 2009; 15: 159-73.
21. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840-6.
22. Montalban X, Sastre-Garriga J, Filippi M, Khaleeli Z, Téllez N, Vellinga MM, et al. Primary progressive multiple sclerosis diagnostic criteria: a reappraisal. *Mult Scler* 2009; 15: 1459-65.
23. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.
24. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73: 1996-2002.
25. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H; UBC MS Clinic Neurologists. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1039-43.
26. Williamson DM, Marrie RA, Ashley-Koch A, Schiffer R, Trottier J, Wagner L. Design, methodological issues and participation in a multiple sclerosis case-control study. *Acta Neurol Scand* 2011 [Epub ahead of print].

27. Weinstock-Guttman B, Ramanathan M. Multiple sclerosis in 2011: Advances in therapy, imaging and risk factors in MS. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 66-8.
28. Ordoñez G, Martínez-Palomo A, Corona T, Pineda B, Flores-Rivera J, Gonzalez A, Chavez-Munguia B, et al. Varicella zoster virus in progressive forms of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 653-7.
29. Sotelo J, Martínez-Palomo A, Ordoñez G, Pineda B. Varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008; 63: 303-11.
30. Burgoon MP, Cohrs RJ, Bennett JL, Anderson SW, Ritchie AM, Cepok S, Hemmer B, et al. Varicella zoster virus is not a disease-relevant antigen in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2009; 65: 474-9.
31. Gilden DH. Is varicella zoster virus really involved in the pathogenesis of multiple sclerosis? *Ann Neurol* 2008; 63: 269-71.
32. Maya R, Gershwin ME, Shoenfeld Y. Hepatitis B virus (HBV) and autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34: 85-102.
33. Balinska MA. Hepatitis B vaccination and French Society ten years after the suspension of the vaccination campaign: how should we raise infant immunization coverage rates? *J Clin Virol* 2009; 46: 202-5.
34. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, Okoro CA, Benson P, Black SB, Shinefield HR, et al. Vaccine Safety Datalink Research Group, National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003; 60: 504-9.
35. Jafari N, Hintzen RQ. The association between cigarette smoking and multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2011; 311: 78-85.
36. Alonso A, Cook SD, Maghzi AH, Divani AA. A case-control study of risk factors for multiple sclerosis in Iran. *Mult Scler* 2011; 17: 550-5.



Correspondencia: Dr. Ignacio Rojas Flores.

Centro Unión. Av. Ventura Puent 530, Morelia, Michoacán, México.
C.P. 58120. Tel.: 52(443)339-133.

Correo electrónico: neurojas@yahoo.com.

Artículo recibido: Noviembre 11, 2012.

Artículo aceptado: Enero 17, 2012.