

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROGRAMA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS
POSGRADO DE MEDICINA FÍSICA Y REHABILITACIÓN

Factores de riesgo demográficos y clínicos vinculados con el desarrollo de
esclerosis múltiple y al aumento de recaídas en estos pacientes

Trabajo final de graduación sometido a la consideración de la comisión del
Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas para optar por el
título de especialista en Medicina Física y Rehabilitación

Dra. Kriss Danova Montford Rojas

Costa Rica, junio de 2024

Tutora: Dra. Nelva Vallarino Bernal, médica especialista en Medicina Física y de
Rehabilitación del Departamento de Neurología del Hospital San Juan de Dios

Dedicatoria

Deseo dedicar este trabajo a todas las personas presentes durante estos años. A mis profesores, por la enseñanza académica, pero principalmente por el esfuerzo en formar un ser humano mejor. Se la dedico también a mis compañeros de generación por el apoyo, los momentos buenos y los no tan buenos que nos unen más.

Agradecimiento

Le agradezco primero a Dios, por permitirme llegar hasta aquí y ser mi guía en todo momento.

Un agradecimiento inmensurable a mi esposo por la paciencia, el apoyo en cada momento, los consejos, por ser el motor cuando no tenía energía y por ayudarme a ver que cada día estoy más cerca. A mi hija, por todos los momentos en los que con amor entendió mi ausencia. Además, a Nene y doña Flor por todos estos años de paciencia y consejos.

Agradezco a la Dra. Vallarino por transmitirme tanta paz y guiarme con los contratiempos encontrados en distintos momentos. Con aprecio a la Dra. Cordero por aceptar ser mi lectora y por todos los momentos que le tocó enfrentar con mi generación.

Un agradecimiento especial a la Dra. González quien con su cariño, amabilidad y dedicación, siempre está al pendiente de todo.

“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Física y Rehabilitación de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado Medicina Física y Rehabilitación”

Especialista en Medicina Física y Rehabilitación

Tutora: Dra. Nelva Vallarino Bernal

Especialista en Medicina Física y Rehabilitación

Lectora: Dra. Laura Cordero Molina

Coordinador(a) Programa de Posgrado en la Especialidad en Medicina Física y Rehabilitación

Dra. Alina Saborío Ilama

Kriss Danova Montford Rojas

Sustentante

Carta de aprobación del filólogo

Cartago, 03 de julio de 2024

Los suscritos, Elena Redondo Camacho, mayor, casada, filóloga, incorporada a la Asociación Costarricense de Filólogos con el número de carné 0247, portadora de la cédula de identidad número 3-0447-0799 y, Daniel González Monge, mayor, casado, filólogo, incorporado a la Asociación Costarricense de Filólogos con el número de carné 0245, portador de la cédula de identidad número 1-1345-0416, ambos vecinos de Quebradilla de Cartago, revisamos el trabajo final de graduación que se titula: *Factores de riesgo demográficos y clínicos vinculados con el desarrollo de esclerosis múltiple y al aumento de recaídas en estos pacientes*, sustentado por Kriss Danova Montford Rojas.

Hacemos constar que se corrigieron aspectos de ortografía, redacción, estilo y otros vicios del lenguaje que se pudieron trasladar al texto. A pesar de esto, la originalidad y la validez del contenido son responsabilidad directa de la persona autora.

Esperamos que la participación de Filólogos Bórea Costa Rica satisfaga los requerimientos de la Universidad de Costa Rica.

X

Elena Redondo Camacho
Filóloga - Carné ACFIL n.º 0247

X

Daniel González Monge
Filólogo - Carné ACFIL n.º 0245

Índice de contenido

Capítulo I. Introducción	1
1.1. Justificación	2
1.2. Problema de estudio	2
1.3. Objetivos	3
1.3.1. Objetivo general.....	3
1.3.2. Objetivos específicos	3
Capítulo II. Marco teórico	4
2.1. Definición.....	4
2.2. Epidemiología.....	4
2.3. Patogénesis.....	5
2.4. Síntomas y signos	7
2.5. Factores de riesgo	7
2.6. Diagnóstico	11
Capítulo III. Metodología	13
Capítulo IV. Resultados.....	14
Capítulo V. Conclusiones.....	15
Capítulo VI. Recomendaciones	17
Bibliografía.....	18
Anexos	25
Subtipos de esclerosis múltiple	25

Resumen

Introducción: la esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central. Esta es la causa principal de discapacidad neurológica en jóvenes adultos y de mediana edad, con una prevalencia mundial de 2 800 000 (1,2).

Estos pacientes pueden presentar alteración motora, cognitiva, visual, de equilibrio, fatiga y depresión. Por lo tanto, con la progresión de la enfermedad tienen dependencia funcional, lo que genera un impacto económico importante y disminuye la población laboral activa (2).

Justificación: en Costa Rica no hay estudios que describan las características demográficas de la población con EM y esto es importante para estimar datos epidemiológicos y tomar en cuenta las poblaciones con mayor riesgo de padecer EM, así como de presentar mayores tasas de recaídas. Esto permite tener objetivos claros en el manejo desde el diagnóstico, como mantener la funcionalidad.

En la actualidad solo hay una publicación con datos propios en cuanto a prevalencia, pero ninguna respecto a factores de riesgo. Por lo tanto, es importante conocer de forma clara los factores descritos en el ámbito mundial e impulsar el desarrollo de estudios en la población para detectar cuáles son los pacientes con mayores afectaciones y plantear la posibilidad de adaptar puestos laborales. De esta manera, se mantiene a la población económicamente activa por más tiempo y se disminuyen las pensiones tempranas.

Objetivo: conocer los factores de riesgo demográficos y clínicos más frecuentes que se relacionan con el desarrollo y el aumento de las recaídas en pacientes con esclerosis múltiple.

Metodología: es un estudio de revisión bibliográfica narrativa. Se realiza por medio de buscadores como PubMed, ScienceDirect, Uptodate, Elsevier y Binasss.

Resultados: los factores con respaldo bibliográfico mayor en el desarrollo de la enfermedad y asociados a recaídas frecuentes corresponden a la deficiencia de vitamina D, latitudes alejadas del Ecuador, sexo masculino y paciente joven.

Conclusiones: muchos de estos factores se relacionan con el desarrollo de EM y con una tasa mayor de recaídas. Sin embargo, faltan estudios de seguimiento y vigilancia en poblaciones del trópico, lo que permite establecer la relación entre factor y severidad.

Palabras clave: Multiple Sclerosis AND prevalence, Multiple sclerosis, Demography AND Sclerosis.

Abstract

Multiple sclerosis (MS), is an inflammatory demyelinating autoimmune disease of the CNS, is the first cause of neurological disability in young and middle-aged adults. With a global prevalence of 2.8 million (1,2).

These patients may present motor, cognitive, visual, balance, fatigue and depression alterations. With the progression of the disease, they could have functional dependence, having severe disability and needing early retirement.

In Costa Rica there are no studies that describe the demographic characteristics of our population with MS and this is important to estimate epidemiological data and to identify the populations with a higher risk of suffering from MS as well as presenting higher relapse rates, allowing us to have clear objectives in management and how to maintain functionality.

It is important to recognize the most frequent demographic and clinical risk factors related to the development and increase in relapses in patients with multiple sclerosis to modify where possible, but much of the evidence is still inconclusive.

Abreviaturas

EM: esclerosis múltiple.

HLA: antígeno leucocitario humano.

HSJD: Hospital San Juan de Dios.

IL: interleucina.

PI: población indígena.

PP: primaria progresiva

RM: resonancia magnética.

RR: remitente recurrente.

SNC: sistema nervioso central.

SP: secundaria progresiva.

Capítulo I. Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central. Esta es la causa principal de discapacidad neurológica en jóvenes adultos y de mediana edad (1).

La prevalencia de EM en el ámbito mundial es de 2 800 000 (35.9/100 000). En la actualidad ha aumentado la incidencia en países en desarrollo y en niños (2). En América Latina, el subtipo de EM más prevalente es la forma remitente-recurrente (48 % a 91 %) (3).

Se desconoce la etiología de la EM, pero el entorno, el estilo de vida y los factores genéticos contribuyen al desarrollo. La prevalencia aumenta en latitudes altas por menor exposición al sol y niveles menores de vitamina D. En cuanto a factores genéticos, los portadores del alelo HLA-DR1*15:01 tienen riesgo mayor de desarrollar la enfermedad. Otros factores asociados corresponden a la obesidad infantil, tabaquismo y el virus de Epstein-Barr (4).

La EM presenta dos picos de incidencia según la edad: el primero entre los 25 y 29 años en el caso de la remitente recurrente (RR) y el segundo pico entre los 39 y 41 años para la primaria progresiva (PP), con una incidencia mayor en mujeres respecto a los hombres de 2.3-3 a 1 (5). Además, la EM de aparición tardía, en la cual los síntomas aparecen después de los 50 años, corresponde a menos del 10 % de los casos (6).

Entre los hallazgos para el diagnóstico en la RM se describe la difusión, que es la presencia de lesiones en estructuras anatómicas distintas del SNC, en ubicaciones como infratentorial, yuxtacortical, cortical, periventricular o médula espinal. El otro concepto es la diseminación en el tiempo, que se refiere al desarrollo de nuevas lesiones con el tiempo. El estudio de RM demuestra la diseminación en el tiempo a través del realce de gadolinio (lesiones agudas) y lesiones sin realce (crónicas) en el momento de la presentación clínica o de un nuevo estudio de T2 por resonancia magnética de seguimiento (7,8).

La actividad de la enfermedad está determinada por recaídas clínicas o evidencia de lesiones en resonancia magnética que se realzan con el contraste o lesiones nuevas o inequívocamente agrandadas en T2 (7,9). La progresión de la enfermedad, que se define como una discapacidad neurológica mayor, es un proceso que se cuantifica independientemente de las recaídas y es característico de la EM primaria y secundaria progresiva (1).

La presente revisión recopila datos de los factores demográficos y clínicos más frecuentes que se relacionan con el desarrollo de la enfermedad y el riesgo de recaídas en la población con diagnóstico definitivo de EM.

1.1. Justificación

La EM es la enfermedad crónica desmielinizante más común en el ámbito mundial en la población joven y activa laboralmente, con tendencia al aumento en la incidencia en personas más jóvenes y población pediátrica, así como en zonas con predominio de etnia afroamericana. El aumento en la población con EM genera preocupación e impulsa a buscar factores que pueden modificarse para retrasar la aparición o al menos enlentecer la progresión de la enfermedad. Se tiene como objetivo principal mejorar la calidad de vida de los pacientes y realizar modificaciones laborales o ambientales que favorezcan su desempeño con anticipación.

1.2. Problema de estudio

La información acerca de los distintos factores de riesgo, tanto demográficos como clínicos, en relación con la EM es amplia y diversa. Esto implica que algunos estudios que comparten un factor en común no presentan información concluyente respecto a los demás supuestos relacionados.

La falta de información por posible subregistro en muchas regiones del mundo genera discrepancia entre los resultados que se describen, lo que limita la intervención certera en factores potencialmente modificables. Por ejemplo, la exposición solar, que mejora los niveles de vitamina D en pacientes del trópico.

Ante la no disponibilidad de datos que describan los factores más comunes en la población con EM en Costa Rica, se decide hacer una valoración de los estudios recientes en el ámbito mundial que sirve para detectar factores vinculantes con la población y que permite interferir en ellos. Para esto, se propone la siguiente pregunta: “¿Cuáles son los factores demográficos y clínicos que se identifican con mayor frecuencia en la población mundial y que se relacionan con el desarrollo y una mayor tasa de recaída en los pacientes con esclerosis múltiple?”.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Conocer los factores de riesgo demográficos y clínicos más frecuentes que se relacionan con el desarrollo y el aumento de las recaídas en pacientes con esclerosis múltiple.

1.3.2. Objetivos específicos

1. Determinar si los factores demográficos y clínicos que se identifican en los pacientes con esclerosis múltiple son los mismos para la población en países nórdicos que en Latinoamérica.
2. Identificar los factores de riesgo que se relacionan con mayor frecuencia al desarrollo y a las recaídas en los pacientes con esclerosis múltiple.

Capítulo II. Marco teórico

2.1. Definición

La EM es una enfermedad inflamatoria crónica desmielinizante, con una alta prevalencia en el mundo. Este es un problema mundial que requiere un abordaje prolongado en tiempo y muchos recursos financieros para alcanzar los objetivos de rehabilitación (10). El término *esclerosis* indica cicatrización y *múltiple* las lesiones multifocales que caracterizan la enfermedad (11).

2.2. Epidemiología

En el ámbito mundial, la EM ocupa el primer lugar en frecuencia como enfermedad desmielinizante, causante de la discapacidad neurológica en pacientes jóvenes, con una tendencia al aumento en prevalencia en países en desarrollo y en la población pediátrica (12,13).

Al igual que la mayoría de las enfermedades autoinmunes, es más común en mujeres con una relación 2-3:1. La incidencia es mayor en individuos con ascendencia caucásica, pero es más agresiva en individuos afroamericanos (14,48). Con una afectación mundial de aproximadamente 2 800 000 de habitantes, el tipo más común es el RR. Los síntomas de la EM suelen aparecer en la segunda a cuarta década, no obstante, alrededor del 10 % de ellos se presentan antes de la edad de 18 años (38,11). Aquellos en quienes los síntomas comienzan después de los 50 años se refieren como EM de inicio tardío (40,44).

En la población indígena, la incidencia y la prevalencia resultan consistentemente más bajas que en las poblaciones blancas de comparación. Robers *et al.* describen que la PI con EM tiene una discapacidad más alta y una progresión de la discapacidad más rápida que los no indígenas. Además, la mortalidad relacionada con la EM es baja en comparación con los blancos (53).

Según las áreas geográficas, varía la prevalencia e incidencia. Las de mayor frecuencia del mundo (prevalencia de 60 por 100.000 o más) incluyen toda Europa,

el sur de Canadá, el norte de Estados Unidos, Nueva Zelanda y el sureste de Australia (27,45).

Desde 1922, Davenport sugiere una relación latitudinal con la prevalencia de EM. Posteriormente, Kurtzke la divide en alta (>30 por 100 000), media (5-30 por 100 000) y baja (<5 por 100 000) (20). Sin embargo, los estudios son muy heterogéneos en cuanto a la incidencia y prevalencia según la latitud de la región. Se describe mayor incidencia en Irán y Australia, con una prevalencia mayor en el oeste de Asia que en el sudeste asiático y mayor en Australia que en Nueva Zelanda (4).

Respecto a la prevalencia de EM en Costa Rica, se encuentra un único estudio del 2017, con una tasa de 8.9 por 100,000 habitantes, que demuestra una tasa mayor que el resto de Centroamérica (20). La última actualización de incidencia del Atlas de EM ubica a Alemania como el país con mayor población con EM, con una tasa de 303 por cada 100 000 habitantes y evidencia el aumento en Centroamérica con lo reportado en Panamá en los últimos 5 años con una tasa de 8.7 casos por cada 100 000 habitantes.

Se identificó un aumento de la incidencia y prevalencia de la EM, tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo, lo cual se correlaciona con el incremento descrito en la población (16).

2.3. Patogénesis

La patogénesis involucra tanto mecanismos de enfermedad autoinmune adaptativa como innata. Se manifiesta con recaídas agudas de síntomas neurológicos, asociadas a la presencia de lesiones, tanto en el SNC como en la médula espinal que se generan por la invasión celular inmune. Esto produce una inflamación difusa y neurodegeneración (17).

Se identificaron células T reactivas al MBP activadas en la sangre, en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y dentro de las lesiones de la EM. La proteína HLA-DR15 asociada a la EM se une con alta afinidad a un fragmento de MBP (que abarca aminoácidos 89-96), lo que potencialmente estimula las respuestas de las células T a esta autoproteína. Es probable que varias poblaciones diferentes de células T

proinflamatorias median la autoinmunidad en la EM. Las células T-helper tipo 1 (TH1) que producen interferón γ (IFN- γ) son una de las poblaciones efectoras clave; las citocinas TH1, incluida la IL-2, el factor de necrosis tumoral (TNF)- α y el IFN- γ , también desempeñan un papel clave en la activación y el mantenimiento de las respuestas autoinmunes y TNF- α e IFN- γ pueden lesionar directamente los oligodendrocitos o la membrana de la mielina (46).

En cuanto a la aparición de la desmielinización, las lesiones nuevas de EM son perivasculares, principalmente linfocitos T y macrófagos que también infiltran la sustancia blanca vecina, sin lesionar la pared vascular. Además, hay infiltración del sistema nervioso por linfocitos B, con degeneración de las vainas de mielina por autoanticuerpos específicos y activación de complemento (46).

Los estudios recientes sugieren que una combinación de inflamación focal y difusa persistente dentro del SNC y un fallo gradual de los mecanismos compensatorios, incluida la remielinización, da lugar a la progresión de la enfermedad (47).

Los cambios en el sistema autonómico, como la expresión diferente de los receptores dopaminérgicos y adrenérgicos en las células inmunitarias o la modulación de la vía antiinflamatoria colinérgica sobre diferentes subunidades del receptor de acetilcolina nicotínico en el sistema inmunitario periférico, pueden mediar distintos efectos en la actividad de la enfermedad de la esclerosis múltiple (49).

La pérdida axonal y neuronal acumulada es el contribuyente más importante a la discapacidad neurológica irreversible y a los síntomas progresivos. Con paraplejia debida a la EM, hasta el 70 % de los axones se pierde en última instancia en los tractos corticoespinales (por ejemplo, motores). La desmielinización puede reducir el apoyo trófico a los axones, redistribuir los canales iónicos y desestabilizar los potenciales de acción de la membrana. Estos pueden adaptarse inicialmente a estas lesiones. Pero, con el tiempo se produce una degeneración distal y retrógrada (46).

Investigaciones recientes encontraron que los fragmentos de autopéptidos derivados de las propias proteínas HLA-DR2 se unían a las moléculas de DR2

intactas en las células B y sirven como antígenos en la presentación a las células T. Las células T de memoria CD4+ derivadas del LCR responden a estos autopéptidos unidos a moléculas de DR2 y, en algunos casos, estos autopéptidos reaccionan de manera cruzada con antígenos de mielina, la proteína liberadora de guanil RAS (RASGRP2), que ya había sido descrita como un posible autoantígeno de células T en la EM (46).

Con respecto a la relación de la microbiota intestinal en el desarrollo de la EM, Ordoñez-Rodríguez *et al.*, en una revisión sistemática describen que se observó disbiosis intestinal, así como una alteración de las bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta. Sin embargo, los estudios clínicos aún no son suficientes, lo que condiciona datos no concluyentes (52).

2.4. Síntomas y signos

Los signos y síntomas neurológicos de EM incluyen alteración en la función motora, síntomas visuales, fatiga, trastornos de los movimientos oculares, síntomas vesicales, síntomas sensitivos, disfunción sexual, ataxia, espasticidad, demencia y alteración cognitiva (2). La presentación clínica con la que debutan comúnmente los pacientes incluye la pérdida sensorial en las extremidades o en un lado de la cara, neuritis óptica, debilidad motora aguda o subaguda, diplopía a menudo con oftalmoplejía internuclear, alteración de la marcha y problemas del equilibrio, signo de Lhermitte (definido como sensación similar a descarga eléctrica que desciende por la espalda o las extremidades al flexionar el cuello), vértigo, problemas de vejiga, ataxia de las extremidades, mielitis transversa aguda y dolor (7,34).

El mayor problema que aqueja a estos pacientes es la fatiga, definida por la Asociación Americana de EM en 1998 como: “Un sentimiento subjetivo de falta de energía física y mental para realizar y completar actividades rutinarias y favoritas que es reconocida por el cuidador o por el propio paciente” (10).

2.5. Factores de riesgo

La prevalencia en Latinoamérica, descrita por Cristiano *et al.*, varía de 0.75 a 21.5 casos por cada 100,000. Sin embargo, se describe que es menor en Ecuador

y Colombia, donde predominan nuevamente entre los factores ambientales la exposición a la luz solar y niveles óptimos de vitamina D y se agrega la latitud como factor responsable de la disminución en la incidencia. Pero, con discrepancia en la influencia de este último en los reportes de regiones como la Patagonia Argentina y algunas zonas de Chile. Se mencionan, además, genes protectores de la población mestiza y aborigen (5,36).

En países como Australia y Noruega también se presentan opiniones distintas en cuanto a la influencia de la latitud como factor demográfico, por los datos de prevalencia e incidencia registrados en las diferentes regiones (19). La causa de EM aún no se ha logrado determinar. Sin embargo, la interacción entre factores de riesgo epigenéticos, genéticos y ambientales modificables contribuye de forma clara al desarrollo de la enfermedad (4).

Algunos autores dividen los factores de riesgo en dos categorías: factores de riesgo modificables, en los que se incluyen el índice de masa corporal, tabaco, vitamina D, dieta y exposición solar y no modificables, como la edad, sexo y genética (21,22).

La relación de factores genéticos se identificó como condicionante fundamental en la susceptibilidad para desarrollar la enfermedad y se encontraron múltiples genes, alrededor de 200 polimorfismos (23). Asimismo, en cuanto a la asociación de parentesco, los familiares de primer grado tienen un riesgo entre 15 y 35 veces mayor de desarrollar EM que la población general, al igual que una mayor incidencia de desarrollar otras enfermedades autoinmunes por genes comunes (19,33).

La variación genética en el complejo de histocompatibilidad humana, clase I y II, con la alteración en una región del cromosoma 6, en particular el locus HLA-DRB1, además de los polimorfismos en el gen IL7R, pueden aumentar ligeramente el riesgo (25). Asimismo, los genes maternos, que pese a no estar clara la correlación, se identificaron como factores fuertemente implicados (19,24).

Entre los factores con una relación importante demostrada como desencadenante en aquellos pacientes con predisposición genética, sumados a factores demográficos, se encuentra el virus Epstein-Barr debido a la reprogramación de linfocitos B y la cronicidad de antígenos virales (2).

En los países nórdicos, los factores ambientales, entre los que predominan la exposición poca a la luz solar, con deficiencia de vitamina D y correlacionado incluso a los meses de gestación, son de relevancia vital, como se describe en la bibliografía.(39) Entre los factores determinantes en el hemisferio norte y sur para estos pacientes, Kalincik *et al.* describen la variación estacional en la incidencia de recaídas de la EM, con el pico de incidencia en primavera y el valle en invierno, con una relación inversamente proporcional entre la probabilidad de recaída y la latitud a la que vive esta población. Además, el sexo puede contribuir a los patrones fenotípicos de las recaídas de la EM, las mujeres tienden a presentar recaídas visuales y sensoriales con más frecuencia que los hombres, quienes son relativamente más propensos a presentar recaídas piramidales, del tronco encefálico y cerebeloso (3).

La vitamina D influye en el desarrollo de la enfermedad, asociada a alteraciones en los genes del HLA, pero no como factor independiente (26). Esto se relaciona con que afecta la expresión del alelo de clase 2 de HLA-DRB*51, reduce la exhibición de autoantígenos en el timo y crea células T autorreactivas (11).

El metabolismo de la vitamina D explica las funciones no clásicas que incluyen la regulación de secreción hormonal, la regulación de función inmune y la regulación de la proliferación y diferenciación celular. Lo anterior denota la importancia de esta vitamina en el desarrollo de la EM y su relación con el avance de la enfermedad (54).

La relación entre latitud y vitamina D se puede explicar por la exposición a la luz solar, este factor actúa como un protector. Sin embargo, hay diferentes opiniones al respecto, ya que algunos estudios reportan que estos factores están inversamente relacionados con la actividad de la enfermedad establecida. Otros estudios demostraron que en los síndromes aislados clínicamente con niveles óptimos de

vitamina D a 4 años, presentan menor conversión a EM, menos progresión de la enfermedad y menos presencia de nuevas lesiones en la RM (28,43).

En España, un estudio describe la relación de la latitud con la prevalencia de EM y lo recopilado por las distintas bibliografías que revisaron. Por cada 10 grados de latitud, la prevalencia puntual por 100.000 habitantes aumenta en 10,4 casos y, con base en las publicaciones, el aumento es de 13,0 casos. En cuanto a la incidencia, el análisis incluye como variables el año y la latitud. Por cada 10 años, la incidencia por 100.000 habitantes incrementa en 1,34 y, respecto al análisis de los estudios que se encontraron, el incremento de la incidencia por cada 10 años es de 1,33 (35).

Se cree que las personas que migran de una zona de riesgo alto a una zona de riesgo bajo después de la pubertad llevan consigo el alto riesgo anterior, mientras que aquellas que migran durante la infancia parecen tener el riesgo asociado con la nueva zona a la que migran.

Respecto al tabaco, conocido como un factor de riesgo para la EM, la progresión y el pronóstico de la enfermedad (31), ya desde los años 90 se describía una relación importante en el desarrollo de la EM en estudios prospectivos realizados en mujeres, con otros estudios más recientes que reportan datos similares. Entre estos, en Noruega se encontró mayor riesgo, tanto para el desarrollo de la enfermedad como para su progresión en pacientes fumadores *versus* aquellos que nunca fumaron, con un riesgo relativo mayor de 1.81 % (29). Esto es respaldado por un estudio prospectivo con hallazgos semejantes en la población con RR, donde se evidenció progresión a SP en los fumadores, con un riesgo tres veces mayor (30).

Otro estudio reveló tasas comparables de mayor riesgo en pacientes que fueron fumadores pasivos en comparación con no fumadores (32). Por otro lado, un estudio realizado en Suiza con pacientes que utilizaban tabaco, pero no cigarrillo detectó que no hubo mayor riesgo relacionado con la enfermedad (31), lo que genera dudas sobre la nicotina como factor principal y sugiere que se necesitan más

estudios para establecer si es la nicotina u otra sustancia la causa de riesgo relacionada con la enfermedad.

El mes de nacimiento como factor de riesgo es discutible debido a que en algunos países se relaciona con mayor natalidad en los meses de abril y mayo, lo que impresiona, pues puede corresponder a una coincidencia. Sin embargo, se plantea como factor contribuyente la exposición baja a radiación ultravioleta a lo largo del primer trimestre del embarazo, lo que aumenta el riesgo de desarrollo de EM en la descendencia (41).

Un estudio extenso describe la relación observada en los nacimientos durante la primavera, tanto en el hemisferio norte como en el hemisferio sur y el riesgo de EM, con menor peligro a lo largo del otoño. Además, describe que no hay diferencia en el mes de natalidad en los países cercanos al ecuador, lo que sugiere nuevamente una posible relación entre el mes de natalidad y la latitud (42).

Entre los factores protectores en estudio y con auge importante por el respaldo de la investigación, se encuentra la microbiota intestinal, lo cual demuestra en pacientes con EM y personas no portadoras de la enfermedad una gran diferencia en la cantidad de gérmenes antiinflamatorios. Entre ellos, se destaca una mayor proporción de *C. perfringens* tipo A, este sí es parte de la microbiota comensal, en los controles sanos (50 %) que en los pacientes con EM (23 %). Además, se observa una disminución de 2 organismos potencialmente antiinflamatorios, productores de butirato, *Butyricimonas* (perteneciente al phylum *Bacteroidetes*) y la familia *Lachnospiraceae*. En 2015, se demostró la aparición de algunos gérmenes como la familia *Faecalibacterium*, considerada antiinflamatoria, que era menos abundante en los pacientes con EM y que aumentó su presencia en pacientes suplementados con vitamina D (37,52).

2.6. Diagnóstico

Para el diagnóstico de EM existen varios criterios. Los de Schumacher incluyen la edad con un rango entre 10 y 50 años y la demostración de las lesiones en sustancia blanca separadas en espacio y tiempo. Además, existen, desde 2001, los

criterios de McDonald, que por medio de resonancia magnética establecen con al menos tres de los siguientes criterios la diseminación temporoespacial: nueve lesiones en T2 o una lesión que realce con gadolinio, al menos una lesión infratentorial, al menos una lesión yuxtacortical o al menos tres lesiones periventriculares. Una lesión en médula espinal puede sustituir una lesión cerebral (15).

En EM siempre se debe considerar la posibilidad de un diagnóstico alternativo, principalmente cuando los síntomas se localizan exclusivamente en la fosa posterior, la unión craneocervical o la médula espinal; el paciente tiene menos de 15 o más de 60 años; el curso clínico es progresivo desde el inicio; el paciente nunca ha experimentado síntomas visuales, sensoriales o de vejiga o los hallazgos de laboratorio y estudios de imagen resultan atípicos (46, 50).

Es importante conocer los tipos de EM, los más comunes son la RR y la PP. Sin embargo, existen también la SP que se establece con la evolución de la RR, PR y el síndrome clínicamente aislado que con frecuencia progresa a EM, sobre todo cuando en el momento de presentación asocia lesiones en el SNC (17) (ver el Anexo 1).

Las variantes de EM descritas son: la EM aguda, conocida también como variante de Marburg, consiste en un proceso desmielinizante fulminante que puede progresar hasta la muerte en un plazo de 1 a 2 años. Normalmente, no hay remisiones. La variante de Marburg no parece seguir a la infección o la vacunación y no está claro si este síndrome representa una forma extrema de EM u otra enfermedad en su totalidad (46).

Capítulo III. Metodología

Este trabajo corresponde a una revisión narrativa, debido a que consiste en el análisis de publicaciones realizadas. Este análisis es cualitativo, ya que la interpretación corresponde a una investigación general de artículos que contienen una misma temática.

Al analizar los datos, se distribuyeron los datos que se recopilaron según el tipo de investigación al que corresponde cada artículo revisado. Dos grupos: factores demográficos y factores clínicos, agrupan los que se identifican con más frecuencia y con mayor evidencia de causalidad.

La información que se recopiló para realizar el marco teórico de esta investigación proviene de bases de datos internacionales como PubMed, Mendeley, Dynamed, ScienceDirect, Uptodate y Elsevier. Además, se realiza una búsqueda a través del Binasss, con las siguientes palabras clave: "Multiple Sclerosis AND prevalence", Multiple sclerosis, "Demography AND Sclerosis".

Capítulo IV. Resultados

Se incluyó un total de 51 artículos, de los cuales 14 correspondieron a revisiones sistemáticas, 21 a inspecciones narrativas, 15 a estudios observacionales y 1 a estudio intervencional. Se incluyeron también, como parte de la descripción de patogénesis, 2 capítulos de libros. El análisis realizado de dichos artículos permite identificar factores con relación importante en el desarrollo de EM, como las alteraciones en los alelos de HLA, la exposición solar y la deficiencia de vitamina D, la relación de genes maternos y ninguna significancia con los paternos (51).

Se comprende la discrepancia existente en las áreas geográficas distintas en cuanto a la latitud como factor de riesgo, la deficiencia de vitamina D y el mes de nacimiento o la época del año. En las regiones donde aún se discuten los factores mencionados como posibles causales, respaldan que coinciden con meses de mayor tasa de natalidad, incidencia distinta y prevalencia en zonas con latitudes similares, lo que genera duda respecto a la relación con la vitamina D.

En cuanto a la importancia de la microbiota intestinal como factor de protección, aún faltan estudios para determinar más gérmenes implicados. Sin embargo, Castillo-Álvarez F. *et al.* describen que la relación de algunos de los gérmenes antiinflamatorios que se encontraron en la población sana *versus* el porcentaje detectado en pacientes con EM es considerablemente menor, incluso menos del 50 %.

Costa Rica, a pesar de localizarse cerca del ecuador, presenta una incidencia y prevalencia mayores que el resto de Centroamérica, similares a países desarrollados. Esto se atribuye a la distribución de la población, donde la mayor parte es de ascendencia caucásica y muy poca tiene genes aborígenes, los cuales se identificaron en otras poblaciones de América como protectores. En países como Ecuador, Colombia, Perú y Panamá, la incidencia y prevalencia son bajas y se considera que puede existir un sesgo en el reporte de la enfermedad.

Capítulo V. Conclusiones

Como la EM es la enfermedad desmielinizante más común del SNC en población joven a nivel mundial y genera un impacto económico considerable, es crucial conocer a fondo los factores que se pueden y deben modificar. En la información recopilada de las distintas bases de datos, se describen múltiples factores como posibles causales de la EM. Se tiene como factor contribuyente fundamental para el desarrollo de la enfermedad las alteraciones genéticas diferentes y es claro el predominio del sexo femenino y la ascendencia caucásica como población principalmente afectada. Por otro lado, la población indígena es la de menor incidencia. Pero, con una progresión más agresiva, lo que ocurre de forma similar en los afroamericanos.

En cuanto a la latitud, poca exposición al sol y deficiencia de vitamina D, que puede tener relación común por la necesidad entre sí, discrepa entre los hallazgos en las distintas poblaciones con una misma latitud. Además, la relación de la deficiencia de vitamina D con alteraciones en los genes explica la incidencia que tiene Costa Rica como un país del trópico y no la esperada para las modificaciones en los factores de riesgo que se presentan por los cambios de adaptación durante la infancia.

Con la información recopilada de la situación mundial en conjunto con la latitud en la que se ubica Costa Rica y las características demográficas relacionadas a la EM, se denota la importancia de identificar el descenso en los niveles de vitamina D, promover la exposición solar de forma segura, impulsar el control de peso de manera sana en la infancia y evitar la exposición al cigarrillo de tabaco, logrando quizás un desarrollo más tardío de la enfermedad y menor tasa de recaídas.

De manera anecdótica, en la consulta de EM del HSJD se conoce que más del 90% de los pacientes presentan deficiencia de vitamina D y concomitante de vitamina B12, al igual que en el resto del mundo el sexo predominante es femenino y la mayoría de los pacientes son de ascendencia caucásica. Respecto a las recaídas se observa que es inversamente proporcional a los niveles de vitamina D.

Se necesitan estudios observacionales para conocer realmente si en la población de EM en Costa Rica existe una relación entre latitud, exposición solar, vitamina D y mes de nacimiento, así como la velocidad de progresión de la enfermedad según el factor predominante y el sexo. Los factores descritos son los mismos en las distintas áreas del mundo, sin embargo, no es posible establecer la frecuencia en nuestra población por la carencia de estudios nacionales de investigación que impliquen los factores demográficos como objetivo principal en este país.

Capítulo VI. Recomendaciones

Al ser la EM la enfermedad desmielinizante más común del SNC con un impacto económico considerable, se insta a realizar estudios de investigación en la población propia para identificar aquellos factores predominantes tanto de riesgo como protectores. Se propone avanzar en el fortalecimiento de las áreas de estudio de estos pacientes, con el fin de lograr estudios de correlación entre factores que permitan establecer ambientes favorables para el desarrollo profesional de los individuos.

Bibliografía

1. Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Libr* [Internet]. 2019; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd012732.pub2>
2. Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2023;21(1):51–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-022-00770-5>
3. Kalincik T. Multiple sclerosis relapses: Epidemiology, outcomes and management. A systematic review. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2015;44(4):199–214. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000382130>
4. Forouhari A, Taheri G, Salari M, Moosazadeh M, Etemadifar M. Multiple sclerosis epidemiology in Asia and Oceania; A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2021;54(103119):103119. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2021.103119>
5. 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* [Internet]. 2013;19(7):844–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1352458512462918>
6. Cao L, Li M, Yao L, Yan P, Wang X, Yang Z *et al*. Siponimod for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021;11(12):CD013647. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013647.pub2>
7. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F *et al*. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 2018; 17:162
8. Boski N, Gulati V, Raj R, Gulati P. Multiple sclerosis-minimizing errors in radiological diagnosis. *Neurol India* [Internet]. 2021;69(6):1539–46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/0028-3886.333497>
9. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: A review: A review. *JAMA* [Internet]. 2021;325(8):765–79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.26858>

10. Razazian, N., Kazeminia, M., Moayedi, H., Daneshkhah, A., Shohaimi, S., Mohammadi, M., Jalali, R., & Salari, N. (2020). The impact of physical exercise on the fatigue symptoms in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurology*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01654-y>
11. Shah A, Panchal V, Patel K, Alimohamed Z, Kaka N, Sethi Y *et al.* Pathogenesis and management of multiple sclerosis revisited. *Dis Mon [Internet]*. 2023;69(9):101497. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.disa-month.2022.101497>
12. Chinea A, Ríos-Bedoya CF, Vicente I, Vega-Corteguera RJ, Martínez-Maldonado V, Carmona-Burgos DX *et al.* Epidemiologic trends of multiple sclerosis in Puerto Rico (2013–2020). *Mult Scler Relat Disord [Internet]*. 2022;68(104240):104240. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2022.104240>
13. Lane J, Ng HS, Poyser C, Lucas RM, Tremlett H. Multiple sclerosis incidence: A systematic review of change over time by geographical region. *Mult Scler Relat Disord [Internet]*. 2022;63(103932):103932. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2022.103932>
14. Alberte-Woodward M, Soneira JN, González JMÓP. Actualización en esclerosis múltiple: manifestaciones clínicas, formas evolutivas y estudios paraclínicos. *Medicine [Internet]*. 2023;13(78):4621–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2023.04.010>
15. Giesser, B. S. (2011). Diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics*, 29(2), 381–388. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2010.12.001>
16. Dobson, R., & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis – a review. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 26(1), 27–40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>
17. Meier, S., Willemse, E. A., Schaedelin, S., Oechtering, J., Lorscheider, J., Melie-García, L., Cagol, A., Baraković, M., Galbusera, R., Subramaniam, S., Barro, C., Abdelhak, A., Thebault, S., Achtnichts, L., Lalive, P. H., Müller, S., Pot, C., Salmen, A., Disanto, G., . . . Kuhle, J. (2023). Serum Glial Fibrillary Acidic

- Protein Compared With Neurofilament Light Chain as a Biomarker for Disease Progression in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*, 80(3), 287.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.5250>
18. Wendebourg MJ, Heesen C, Finlayson M, Meyer B, Pöttgen J, Köpke S. Patient education for people with multiple sclerosis-associated fatigue: A systematic review. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(3):e0173025. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0173025>
 19. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* [Internet]. 2011;29(2):207–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2010.12.010>
 20. Vásquez-Céspedes, J., Fernández-Morales, H., Valverde-Espinoza, J. A., Moraga-López, A., & Carazo-Céspedes, K. (2021). Perfil demográfico y clínico de la esclerosis múltiple en Costa Rica: revisión de la casuística nacional a diciembre de 2017. *Neurología argentina*, 13(2), 69–77.
<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2021.02.002>
 21. Goodin, D.S., Khankhanian, P., Gourraud, P.-A., Vince, N., 2021. The nature of genetic and environmental susceptibility to multiple sclerosis. *PLoS One* 16 (3), e0246157. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246157>
 22. Lotfi R, El kardoudi A, Chigr F. Multiple sclerosis in Morocco: Epidemiological, clinical, and therapeutic profile. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2024;81(105347):105347. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2023.105347>
 23. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Patsopoulos NA, Baranzini SE, Santaniello A, Shoostari P, Cotsapas C *et al.* Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science* [Internet]. 2019;365(6460). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/science.aav7188>
 24. Goris A, Vandebergh M, McCauley JL, Saarela J, Cotsapas C. Genetics of multiple sclerosis: lessons from polygenicity. *Lancet Neurol* [Internet]. 2022;21(9):830–42. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(22\)00255-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(22)00255-1)

25. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* [Internet]. 2007;357(9):851–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa073493>
26. Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L, Lincoln MR, Orton S-M, Dyment DA *et al.* Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet* [Internet]. 2009;5(2):e1000369. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.01000369>
27. 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. *Lancet Neurol* [Internet]. 2019;18(3):269–85. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30443-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30443-5)
28. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH *et al.* Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol* [Internet]. 2014;71(3):306. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama-neurol.2013.5993>
29. Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* [Internet]. 2003;61(8):1122–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000081305.66687.d2>
30. Hernán MA, Jick SS, Logroscino G, Olek MJ, Ascherio A, Jick H. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* [Internet]. 2005;128(6):1461–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awh471>
31. Rosso M, Chitnis T. Association between cigarette smoking and multiple sclerosis: A review. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020;77(2):245. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama-neurol.2019.4271>
32. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Mult Scler* [Internet]. 2011;17(7):788–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1352458511399610>

33. Koch-Henriksen, N., & Magyari, M. (2021). Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis. *Nature Reviews. Neurology*, 17(11), 676–688. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00556-y>
34. Velasco MR, Blasco Quílez AJ. Manifestaciones clínicas, historia natural, pronóstico y complicaciones de la esclerosis múltiple P.
35. García López FJ, García-Merino A, Alcalde-Cabero E, de Pedro-Cuesta J. Incidencia y prevalencia de la esclerosis múltiple en España. Una revisión sistemática. *Neurología [Internet]*. 2022; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2022.02.006>
36. Abad P, Pérez M, Castro E, Alarcón T, Santibáñez R, Díaz F. Prevalence of multiple sclerosis in Ecuador. *Neurol (Engl Ed) [Internet]*. 2010;25(5):309–13. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s2173-5808\(10\)70058-4](http://dx.doi.org/10.1016/s2173-5808(10)70058-4)
37. Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola ME. Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la esclerosis múltiple. *Neurología [Internet]*. 2017;32(3):175–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.07.005>
38. Costa Arpín E, Naveiro Soneira J, Lema Bouzas M, González Quintela A, Prieto González JM. Epidemiology of multiple sclerosis in Santiago de Compostela (Spain). *Acta Neurol Scand [Internet]*. 2020;142(3):267–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ane.13265>
39. Bertado-Cortés B, Villamil-Osorio L, Carrera-Pineda R, Martínez-Cortés C, Guerrero-Cantera J. Características clínicas y demográficas de los pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Med Inst Mex Seg Soc*, 2016;54 Supl 2:186-90. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27561023>
40. Naseri A, Nasiri E, Sahraian MA, Daneshvar S, Talebi M. Clinical features of late-onset multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord [Internet]*. 2021;50(102816):102816. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2021.102816>
41. Badihian N, Riahi R, Goli P, Badihian S, Poursafa P, Kelishadi R. Prenatal and perinatal factors associated with developing multiple sclerosis later in life: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev [Internet]*.

- 2021;20(6):102823. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aurev.2021.102823>
42. Grytten N, Torkildsen Ø, Aarseth JH, Benjaminsen E, Celius EG, Dahl OP *et al.* Month of birth as a latitude-dependent risk factor for multiple sclerosis in Norway. *Mult Scler* [Internet]. 2013;19(8):1028–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1352458512471094>
43. Yuan S, Xiong Y, Larsson SC. An atlas on risk factors for multiple sclerosis: a Mendelian randomization study. *J Neurol* [Internet]. 2021;268(1):114–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-10119-8>
44. Mirmosayyeb O, Shaygannejad V, Bagherieh S, Hosseinabadi AM, Ghajarzadeh M. Prevalence of multiple sclerosis (MS) in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* [Internet]. 2022;43(1):233–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-021-05750-w>
45. Koch-Henriksen, N., & Sørensen, P. S. (2010). The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurology*, 9(5), 520–532. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70064-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70064-8)
46. Cree BAC, Hauser SL. Esclerosis múltiple. En: McGraw Hill Medical.
47. Klotz L, Antel J, Kuhlmann T. Inflammation in multiple sclerosis: consequences for remyelination and disease progression. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2023;19(5):305–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-023-00801-6>
48. Cipriani VP, Klein S. Clinical characteristics of multiple sclerosis in African-Americans. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2019;19(11). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-019-1000-5>
49. Habek M. Immune and autonomic nervous system interactions in multiple sclerosis: clinical implications. *Clin Auton Res* [Internet]. 2019;29(3):267–75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10286-019-00605-z>
50. Alberte-Woodward M, Soneira JN, González JMÓP. Esclerosis múltiple: diagnóstico diferencial y tratamiento. *Medicine* [Internet]. 2023;13(78):4628–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2023.04.011>

51. Ward, M., & Goldman, M. D. (2022). Epidemiology and pathophysiology of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 28(4), 988–1005.
<https://doi.org/10.1212/COno000000000001136>
52. Ordoñez-Rodríguez A, Roman P, Rueda-Ruzafa L, Campos-Rios A, Cardona D. Changes in gut Microbiota and multiple sclerosis: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2023;20(5):4624. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph20054624>
53. Robers MV, Hurtubise B, Roberts MH, Robinson R, Schmidt H, Amezcua L. Multiple sclerosis in Indigenous Peoples of the Americas: A systematic review of incidence, prevalence, and outcomes. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2023;72(104612):104612. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2023.104612>
54. Rotstein, D. and Montalban, X. (2019) 'Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis', *Nature Reviews Neurology*, 15(5), pp. 287–300. doi:10.1038/s41582-019-0170-8.

Anexos

Subtipos de esclerosis múltiple

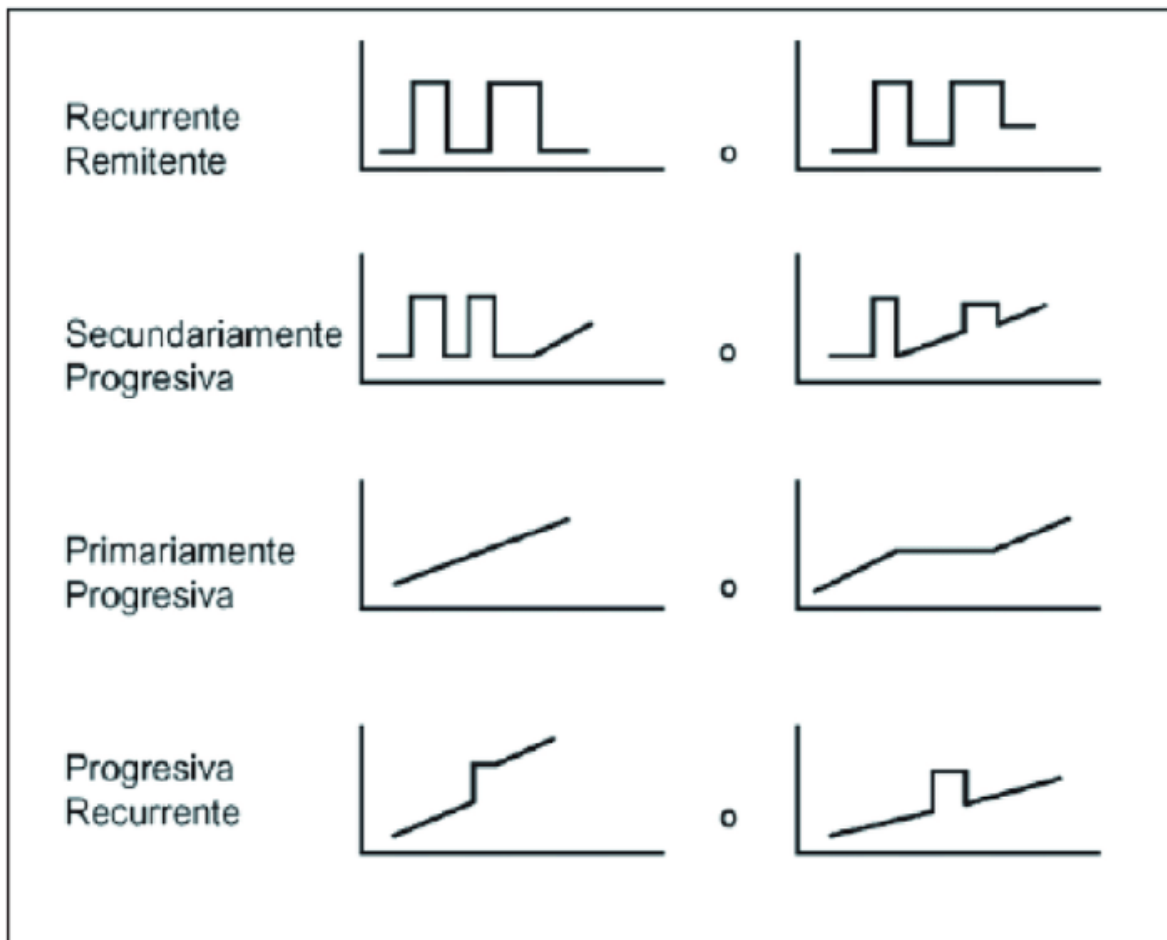


Diagrama de Lublin (1966).