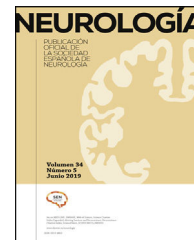




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Incidencia y prevalencia de la esclerosis múltiple en España. Una revisión sistemática

F.J. García López^{a,b,*}, A. García-Merino^c, E. Alcalde-Cabero^{b,d} y J. de Pedro-Cuesta^{a,b}

^a Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, España

^c Unidad de Neuroinmunología, Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Universidad Autónoma de Madrid, Majadahonda, Madrid, España

^d Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Recibido el 31 de enero de 2022; aceptado el 1 de febrero de 2022

PALABRAS CLAVE

Esclerosis múltiple;
Incidencia;
Prevalencia;
Revisión sistemática

Resumen

Introducción: El conocimiento de la prevalencia y de la incidencia de la esclerosis múltiple en España y de sus tendencias temporales es necesario para planificar mejor los servicios clínicos y estudiar los factores etiológicos.

Método: Se efectuó una revisión sistemática mediante una búsqueda en Medline y en las referencias de cada artículo, de todos los estudios que describieran cifras de prevalencia o de incidencia de la esclerosis múltiple en algún lugar geográfico de España, sin límites temporales. En el 70% de los casos la extracción de datos la hicieron 2 observadores (FGL y EAC), que resolvieron las discrepancias por consenso.

Resultados: Se identificaron 51 estudios de prevalencia y 33 de incidencia entre 1968 y 2018. En el análisis ajustado, por cada 10 años la prevalencia por 100.000 habitantes aumentó en 26,6 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 21,5-31,8). Según los datos del análisis ajustado por el año y la latitud, por cada 10 años la incidencia por 100.000 habitantes aumentó en 1,34 (IC 95%: 0,98-1,69). Se observó una tendencia de mayores prevalencias e incidencias en latitudes más altas.

Conclusiones: La prevalencia de la esclerosis múltiple aumentó en las últimas décadas en España, aunque en muchos estudios la verificación de casos parece haber sido incompleta. La incidencia también aumentó, pero eso puede deberse a una detección de casos nuevos más exhaustiva en los últimos años.

© 2022 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fjgarcial@isciii.es (F.J. García López).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.02.006>

0213-4853/© 2022 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: F.J. García López, A. García-Merino, E. Alcalde-Cabero et al., Incidencia y prevalencia de la esclerosis múltiple en España. Una revisión sistemática, Neurología, <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.02.006>

KEYWORDS

Multiple sclerosis;
Incidence;
Prevalence;
Systematic review

Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Spain: A systematic review

Abstract

Introduction: Greater understanding of the prevalence and incidence of multiple sclerosis in Spain and their temporal trends is necessary to improve the allocation of healthcare resources and to study aetiological factors.

Methods: We performed a systematic search of the MedLine database and reviewed the reference lists of the articles gathered. We collected studies reporting prevalence or incidence rates of multiple sclerosis in any geographical location in Spain, with no time limits. In 70% of cases, data were extracted by 2 researchers (FGL and EAC); any discrepancies were resolved by consensus.

Results: We identified 51 prevalence and 33 incidence studies published between 1968 and 2018. In the adjusted analysis, the number of prevalent cases per 100 000 population increased by 26.6 (95% confidence interval [CI], 21.5-31.8) every 10 years. After adjusting for year and latitude, the number of incident cases per 100 000 population increased by 1.34 (95% CI, 0.98-1.69) every 10 years. We observed a trend toward higher prevalence and incidence rates at higher latitudes.

Conclusions: The prevalence of multiple sclerosis in Spain has increased in recent decades, although case ascertainment appears to be incomplete in many studies. Incidence rates have also increased, but this may be due to recent improvements in the detection of new cases.

© 2022 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurológica crónica, que se caracteriza por la destrucción de la mielina del sistema nervioso central, con grados variables de daño axonal y neuronal. Es responsable de una constelación de síntomas diversos, que suelen incrementarse con el paso del tiempo, y tienden a causar discapacidad. Después de los traumatismos, constituye la segunda causa de discapacidad neurológica en los adultos jóvenes^{1,2}.

Se la considera una enfermedad autoinmune con un componente degenerativo progresivo. Aunque se desconoce su etiología, se supone que resulta de la acción de factores ambientales sobre una predisposición genética. Entre los posibles factores ambientales están la infección por el virus de Epstein-Barr, la exposición a la luz solar y la tasa de vitamina D. Se han descubierto al menos 233 locus genéticos asociados con la enfermedad, de los cuales 32 están alojados en el complejo principal de histocompatibilidad^{3,4}.

La evolución temporal de su incidencia puede esclarecer algunas hipótesis relacionadas con su etiología. Sin embargo, dadas las dificultades del estudio de la incidencia, muchas hipótesis se han formulado a partir de estudios de prevalencia. La hipótesis más aceptada ha sido la de Kurtzke, que dividió el mundo en 3 zonas, de prevalencia alta, media y baja, según su latitud, con mayor prevalencia cuanto más alejada estuviera la latitud del ecuador⁵. España se situaría en una zona de prevalencia media.

En España se han efectuado múltiples estudios de prevalencia^{6,7}. En estos estudios, la prevalencia bruta ha aumentado de modo sostenido y creciente con el tiempo. Parece que España se ha convertido en un país de prevalencia alta si no la ha tenido alta desde hace mucho. Aunque

en menor número, también ha habido estudios de incidencia en España^{6,7}, con resultados muy diversos.

El objetivo de este estudio es conocer, actualizar y profundizar en la prevalencia y la incidencia de la esclerosis múltiple en España.

Métodos

Diseño

Se efectuó una revisión sistemática de la literatura médica.

Fuentes de datos

Se hizo una búsqueda en el repertorio Medline, a través de la web del PubMed. Además, se consultaron los trabajos y las citas bibliográficas pertinentes de los trabajos originales seleccionados y de las revisiones bibliográficas sobre el tema.

La estrategia de búsqueda en Medline fue la siguiente: ((«multiple sclerosis»[MeSH Terms] OR («multiple»[All Fields] AND «sclerosis»[All Fields]) OR «multiple sclerosis»[All Fields]) AND («epidemiology»[MeSH Subheading] OR «epidemiology»[All Fields] OR «prevalence»[All Fields] OR «prevalence»[MeSH Terms] OR «prevalance»[All Fields] OR «prevalences»[All Fields] OR «prevalences»[All Fields] OR «prevalent»[All Fields] OR «prevalently»[All Fields] OR «prevalents»[All Fields] OR («epidemiology»[MeSH Subheading] OR «epidemiology»[All Fields] OR «incidence»[All Fields] OR «incidence»[MeSH Terms] OR «incidences»[All Fields] OR «incident»[All Fields]

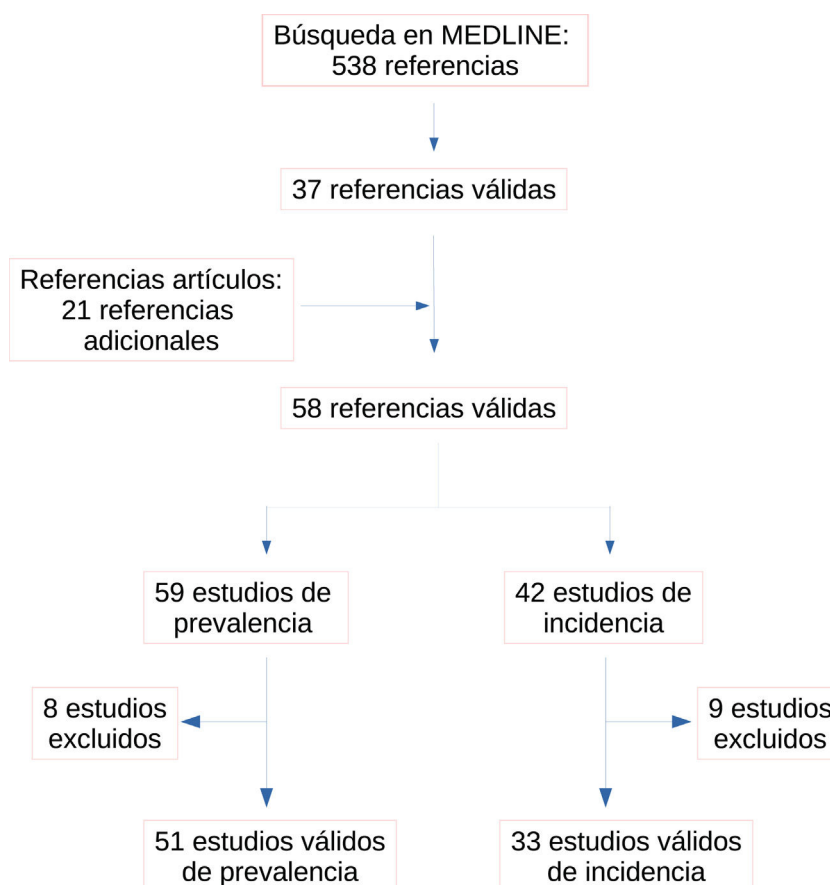


Figura 1 Diagrama de flujo de los resultados de la estrategia de búsqueda para los estudios de prevalencia y de incidencia.

OR «incidents»[All Fields])) AND («Spain»[MeSH Terms] OR «Spain»[All Fields] OR «Spain s»[All Fields]).

Selección de estudios

Se seleccionaron todos los estudios que describieran cifras de prevalencia o de incidencia de la esclerosis múltiple en algún lugar geográfico de España, desde 1966 hasta el 29 de marzo de 2021.

Extracción de datos

De cada estudio de prevalencia se tomó el lugar de estudio, la fecha de estimación, los criterios diagnósticos empleados, las fuentes para recoger los casos, el número total de casos prevalentes y su distribución por sexos y grupos de edad, los habitantes del área geográfica y su distribución por sexos y grupos de edad, la prevalencia estimada, la razón de sexos y la media y desviación estándar de la edad al comienzo de los síntomas.

De cada estudio de incidencia se tomó el lugar de estudio, el periodo de estimación, los criterios diagnósticos empleados, los habitantes del área geográfica y la incidencia estimada.

En el 70% de los casos la extracción de datos la hicieron 2 observadores (FGL y EAC) y resolvieron las discrepancias por consenso.

Criterios de valoración y medidas principales

La prevalencia puntual y la incidencia expresadas por 100.000 habitantes.

Síntesis y análisis de datos

Para cada prevalencia e incidencia se calcularon sus intervalos de confianza del 95% exactos según la distribución de Poisson. En el caso de las prevalencias, de cada estudio se emplearon los casos descritos o calculados y la población del área geográfica. En el caso de las incidencias, a partir de la población del área geográfica se calculó el número de habitantes correspondientes al periodo en años del estudio (los años/persona) y el número de casos necesarios para alcanzar la incidencia descrita.

Se construyeron diagramas de bosque para los estudios de prevalencia y de incidencia⁸. Dada la heterogeneidad esperada de los resultados de los estudios y las diferencias en sus métodos, se decidió de antemano no proceder a efectuar ningún metaanálisis. Pero sí se estimó la heterogeneidad de los estudios en modelos de efectos aleatorios.

Se efectuaron sendos análisis de metarregresión⁹ de las tasas de incidencia y prevalencia en relación con el año del calendario y la latitud del área geográfica. Además, en la metarregresión de la prevalencia se incluyó como variable independiente el número de fuentes empleado para

Tabla 1 Estudios sobre la incidencia y la prevalencia en España incluidos en la revisión sistemática

Autores	Cita	Lugar	Objeto ^a	Año	Publicación ^b
Oliveras de la Riva et al.	11	Barcelona	P	1968	R, no ML
Miró et al.	12	Cantabria	I y P	1980 (P) y 1976-1980 (I)	A, ML
Sosa Enríquez et al.	13	Las Palmas (provincia)	I y P	1981 (P) y ¿1971-1981? (I)	A, ML
Fernández et al.	14	Málaga (provincia)	P	1984	A, ML
Barduzal et al.	15	Aragón	I y P	1985 (P) y 1975-1985 (I)	A, ML
Antón Aranda et al.	16	Navarra	I y P	1986 (P) y 1951-1986 (I)	A, ML
Ruiz Ezquerro et al.	20	Salamanca y Zamora (provincias)	I	1980-1987	R, CL, no ML
Barranquero et al.	17	Sevilla (un centro de salud)	P	1987	C, ML
García et al.	18	Lanzarote	P	1987	A, ML
Matías Guiu et al.	19	Hoya de Alcoy y Condado de Cocentaina	I y P	1988 (P) y 1986-1988 (I)	A, ML
Mallada-Frechín et al.	59	Alcoy (área sanitaria)	I	1986-1998	A, ML
Ruiz Ezquerro et al.	20	Salamanca (provincia)	P	1988	R, CL, no ML
Ruiz Ezquerro et al.	21	Zamora (provincia)	P	1988	CL, no ML
López-Larrea et al.	22	Asturias	P	1989	A, ML
Uría et al.	28	Gijón (área sanitaria)	P	1989 (P) y 1987-1990 (I)	A, ML
Buñill et al.	24	Osona	P	1991	A, ML
Fernández et al.	25	Vélez-Málaga	P	1992	A, ML
Navarro et al.	26	Cataluña	P	1993	A, no ML
Sempere et al.	27	Segovia (área sanitaria)	I y P	1994 (P) y 1980-1993 (I)	C, ML
Uría et al.	28	Gijón (2 centros de salud)	I y P	1994	A, ML
Muñoz García et al.	29	Vigo	P	1994	CL, no ML
Pina et al.	30	Calatayud	I y P	1995 (P) y 1990-1996 (I)	A, ML
Casquero et al.	31	Menorca	I y P	1996 (P) 1987-1996 (I)	A, ML
Modrego Pardo et al.	32	Teruel (provincia)	I y P	1996 (P) y 1991-1996 (I)	A, ML
Tola et al.	33	Valladolid (6 áreas de salud)	P	1997	A, ML
Mallada-Frechín et al.	34	Alcoy (área sanitaria)	P	1997	A, ML
Benito-León et al.	35	Móstoles	I y P	1998 (P) y 1994-1998 (I)	A, ML
Hernández	36	La Palma	I y P	1998 (P) y 1995-1998 (I)	A, ML
Antigüedad y Mendibe	37	Vizcaya	I y P	1999 (P) y 1988-1997 (I)	CL, no ML
Ruiz Ezquerro	21	Salamanca y Zamora (provincias)	I	1990-1999	CL, no ML
Ruiz Ezquerro	21	Zamora (provincia)	P	1999	CL, no ML
García-Gallego y Morera-Guitart	38	Marina Alta	P	2001	A, ML
Moral et al.	39	Ponent	I y P	2001 (P) y 1987-2001 (I)	R, no ML
Modrego y Pina	40	Bajo Aragón	I y P	1994 y 2002 (P) y 1994-2002 (I)	A, ML
Aladro et al.	41	Las Palmas	I y P	2002 (P) y 1998-2002 (I)	A, ML
Ares et al.	42	Santiago de Compostela	I y P	2003 (P) y 1998-2003 (I)	A, ML
Hernández-Ramos	43	Lanzarote	I y P	2004 (P) y 2002-2004 (I)	T, no ML
Carmona	44	Alt Empordà	I y P	2006 (P) y 2001-2006 (I)	No publ
López-Real et al.	45	La Coruña	I y P	2006 (P) y 2004-2006 (I)	R, no ML
Martín	44	Terres de l'Ebre	I y P	2007 (P) y 2002-2007 (I)	No publ
Fernández et al.	46	Málaga (provincia)	P	2008	A, ML
Otero-Romero et al.	47	Osona	P	2008	A, ML
Fernández-Díaz et al.	48	Albacete (provincia)	P	2009	R, no ML
Candeliere-Merlicco et al.	49	Murcia (área 3)	P	2010	A, ML
Bártulos Iglesias et al.	50	La Rioja	I y P	2011 (P) y 2001-2011 (I)	A, ML
Izquierdo et al.	51	Sevilla (distrito Norte)	I y P	2011 (P) y 1991-2011 (I)	A, ML
Otero-Romero et al.	60	Girona	I	2009-2013	A, ML
Batlle Nadal et al.	52	Tarragona (provincia)	P	2014	R, no ML

Tabla 1 (continuación)

Autores	Cita	Lugar	Objeto ^a	Año	Publicación ^b
Pérez-Pérez et al.	53	Lanzarote	I y P	2015 (P) y 2008-2015 (I)	A, ML
Costa-Arpín et al.	54	Santiago de Compostela	I y P	2015 (P) y 2000-2015 (I)	A, ML
Llaneza González	55	Ferrol	I y P	2015 (P) y 2001-2015 (I)	T, no ML
Carreón-Guarnizo et al.	56	Murcia (área 1)	I y P	2016 (P) y 1999-2014 (I)	A, ML
García-Estévez et al.	57	Ourense	I y P	2016 (P) y 2002-2016 (I)	A, ML
Pérez-Carmona et al.	58	San Vicente del Raspeig	I y P	2018 (P) y 2006-2018 (I)	A, ML

^a En la columna objeto, I indica incidencia; P indica prevalencia;

^b En la columna publicación, R indica resumen, A indica artículo, C indica carta al director, CL indica capítulo de libro, T indica tesis, ML indica indizado en Medline, no ML indica no indizado en Medline y no publ indica no publicado.

localizar a los pacientes mientras que en la metarregresión de la incidencia se incluyó la duración en años del estudio. En ambos casos se hizo un análisis de sensibilidad restringido a los estudios publicados en revistas indizadas en Medline.

Todos los análisis estadísticos se efectuaron con Stata[®] versión 15¹⁰.

Aspectos éticos

Dado que el estudio no implicó ni personas, ni muestras ni datos personales, no se sometió a revisión por un comité de ética de la investigación.

Resultados

La [figura 1](#) muestra el diagrama de flujo de los resultados de la búsqueda bibliográfica. Los estudios finalmente seleccionados fueron 51 trabajos de prevalencia^{11–58} y 33 de incidencia^{12,13,15,16,19,20,27,28,30–32,35–37,39–45,50,51,53–60} ([tabla 1](#)), en 50 referencias bibliográficas. Se excluyeron 8 estudios de incidencia y prevalencia de Alcoy^{61–63}, Osona⁶⁴, Ponent^{65,66}, La Coruña⁶⁷ y Ourense⁶⁸, todos ellos por estar muy próximos (menos de 5 años) a otros estudios efectuados en la misma área geográfica. Además, se excluyó un estudio de incidencia que se centraba en el mismo periodo que otro trabajo, en zonas geográficas superponibles y con un periodo de estudio menor²³. En conjunto, a lo largo de más de 50 años, se efectuaron estudios en todas las comunidades autónomas españolas excepto Extremadura.

La [tabla 2](#) muestra la frecuencia de las fuentes empleadas para la identificación de los pacientes con esclerosis múltiple en los diferentes estudios. La fuente más importante fue el registro de casos del servicio de neurología del hospital local. Otras fuentes importantes fueron los médicos de atención primaria, las asociaciones de pacientes, los neurólogos con práctica privada, el registro de casos en el servicio de neurología del hospital de referencia y el conjunto mínimo básico de datos y los archivos de historias clínicas hospitalarias. La mediana del número de fuentes descritas en los estudios fue de 4, la media 4,65, la amplitud fue de 0 a 16 y el intervalo intercuartílico fue de 1 a 6.

En lo que respecta a la importancia relativa de las fuentes para la identificación de los pacientes, en los estudios en donde se informó de ello se vio que los casos registrados

en los servicios de neurología superaron el 80%^{31–33,41} o el 90%^{16,54,56} en la mayoría de los estudios, aunque en algunos lugares representaron un porcentaje pequeño (17¹⁹ o 55%²⁴).

De los 51 estudios que informaron de los criterios diagnósticos empleados, 30 (59%) usaron los de Poser, 7 (14%) los de McDonald —de 2001—, 5 (10%) los de Rose, 4 (8%) emplearon los de Poser y McDonald, uno (2%) los de Schumacher, uno (2%) los de Schumacher, Poser y McDonald, uno (2%) combinó el del Boston University Workshop y el de Poser, uno (2%) el de la International Medical Advisory Board de la Federación Internacional de Asociaciones de Esclerosis Múltiple junto con los criterios de Poser y uno (2%) los criterios de McDonald y Holliday.

Prevalencia

La [figura 2](#) muestra que la prevalencia de esclerosis múltiple aumentó con el tiempo. Se observó una heterogeneidad alta: Q de Cochran 113,28 con 50 grados de libertad ($p < 0,00001$), I^2 del 56%.

La [tabla 3](#) muestra los coeficientes de la metarregresión de la prevalencia en relación con el año del estudio, la latitud y el número de fuentes. Se observa que las tasas de prevalencia se asociaron con el año, de modo que la prevalencia fue mayor cuanto más reciente fue el año. Esta asociación se comprueba por igual en el análisis no ajustado y en el ajustado por latitud y número de fuentes. Según los datos del análisis ajustado, por cada 10 años la prevalencia por 100.000 habitantes aumentó en 26,6 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 21,5-31,8). Esta asociación se acentuó cuando se efectuó un análisis de sensibilidad restringido a los estudios publicados en revistas indizadas en Medline (aumento de la prevalencia por cada 10 años: 29,4; IC 95%: 22,5-36,4).

La [figura 3](#) muestra un gráfico con la metarregresión no ajustada de la prevalencia puntual de la esclerosis múltiple en relación con el tiempo. Esta asociación tuvo una I^2 del 97% y una R^2 ajustada del 72%.

En lo que respecta a la latitud, en el análisis ajustado, por cada 10 grados de latitud la prevalencia puntual por 100.000 habitantes aumentó en 10,4 casos (IC 95%: –2,5-23,4); en el análisis ajustado restringido a las publicaciones en Medline, por cada 10 grados de latitud el aumento en la prevalencia fue de 13,0 (IC 95%: –2,9-29,0).

Tabla 2 Frecuencia de las fuentes empleadas para identificar pacientes con esclerosis múltiple

Fuente	N.º (%)
Registro servicio de neurología hospital local	37 (86)
Médicos de atención primaria	23 (54)
Asociaciones de pacientes	21 (49)
Neurólogos privados	15 (35)
Registro del servicio de neurología del hospital de referencia	14 (33)
Conjunto mínimo básico de datos y archivos de historias	14 (33)
Medios de comunicación	10 (23)
Registros de la seguridad social	9 (21)
Otros médicos especialistas del hospital	8 (19)
Médicos oftalmólogos	7 (16)
Médicos de rehabilitación	7 (16)
Conferencias al público general	6 (14)
Trabajadores sociales	6 (14)
Otros médicos de la práctica privada	6 (14)
Otros profesionales sanitarios no médicos	6 (14)
Consulta a todos los médicos locales	6 (14)
Registro de centros de resonancia magnética	5 (12)
Registro de diagnósticos de atención primaria	4 (9)
Registro de farmacia hospitalaria	4 (9)
Organizaciones sociales	3 (7)
Los propios pacientes con esclerosis múltiple	3 (7)
Registro de centros de rehabilitación	3 (7)
Registros de defunciones	3 (7)
Registro de la inspección médica	3 (7)
Delegaciones del Instituto Nacional de Estadística	3 (7)
Conferencias a personal médico	2 (5)
Residencias de ancianos	2 (5)
Registro de neurofisiología	2 (5)
Registro de servicio de urgencias	2 (5)
Métodos estadísticos de captura-recaptura	1 (2)
Registro de servicio de hospitalización a domiciliario	1 (2)
Registro de consulta de especialidades neurología	1 (2)

Los porcentajes se calcularon para un denominador de 52, el total de estudios con información sobre las fuentes.

Incidencia

La [figura 4](#) muestra el diagrama de bosque de los estudios de incidencia puntual en España ordenados por el tiempo medio en el que el estudio se efectuó. Se aprecia un aumento de la incidencia con los años. Se observó una heterogeneidad moderada: Q de Cochran 51,40 con 32 grados de libertad ($p=0,0163$), I^2 del 38%.

La [tabla 4](#) muestra los coeficientes de la metarregresión de la incidencia sobre el año del estudio y la latitud. Se observa que las tasas de incidencia se asociaron con el año, de modo que cuanto más reciente fue el año mayor fue la incidencia. Esta asociación se comprobó por igual en el análisis no ajustado y en el ajustado por la latitud y la duración del estudio de incidencia, expresada en número de años. Según los datos del análisis ajustado en donde solo se incluyeron las variables del año y de la latitud, por cada 10 años la incidencia por 100.000 habitantes aumentó en 1,34 (IC 95%: 0,98-1,69). En el análisis restringido a los estudios publicados en revistas indizadas en Medline, el aumento de la incidencia por cada 10 años fue de: 1,33; IC 95%: 0,87-1,80.

La [figura 5](#) muestra un gráfico con la metarregresión no ajustada de la incidencia de la esclerosis múltiple en

relación con el tiempo. Esta asociación tuvo una I^2 del 90% y una R^2 ajustada del 69%.

En lo que respecta a la latitud, en el análisis ajustado con el año como única variable adicional en el modelo, por cada 10 grados de latitud, la incidencia por 100.000 habitantes aumentó en 0,87 casos (IC 95%: $-0,005$ -1,75); en el análisis ajustado con el año, pero restringido a las publicaciones en Medline, por cada 10 grados de latitud el aumento en la prevalencia fue de; 1,08; IC 95%: $-0,12$ -2,28.

No se pudo hacer metarregresión de la edad al comienzo de los síntomas con respecto al año del estudio ya que hubo pocos casos con descripción de la desviación estándar de la media de edad. La edad mínima descrita fue de: 27,3; la mediana: 31,25; la media: 31,14; el intervalo intercuartílico fue de: 29,37-32,37 y la edad media máxima fue de: 36,10 años. Se efectuó una regresión lineal simple de la edad al comienzo de los síntomas con respecto al año y se observó un aumento leve de la edad en años cumplidos con el año de calendario del estudio, pero con un límite inferior del IC negativo (coeficiente de la regresión lineal: 0,09; IC 95%: $-0,02$ -0,16).

También se hizo una regresión lineal simple de la razón de sexos con respecto al tiempo (mediana: 2,09; amplitud:

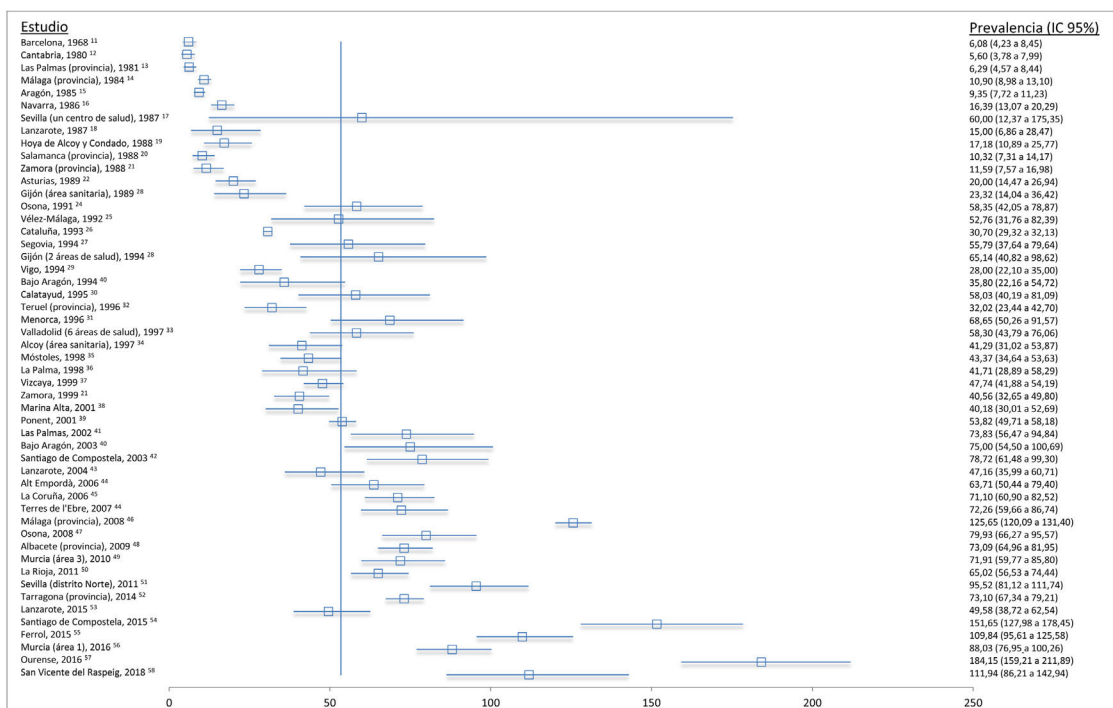


Figura 2 Diagrama de bosque (*forest plot*) de la prevalencia puntual de esclerosis múltiple en España. Se muestran todos los estudios por orden de aparición con sus estimadores de prevalencia puntual por 100.000 habitantes, y su intervalo de confianza del 95% exacto calculado con la distribución de Poisson. La línea vertical indica la media ponderada de los estudios, situada en 53,41, aunque no se efectuó metaanálisis.

Tabla 3 Coeficientes de la metarregresión de la prevalencia puntual expresada en casos por 100.000 habitantes sobre varios factores. Análisis no ajustado y ajustado

Variable	Análisis no ajustado		Análisis ajustado ^a	
	Coefficiente	Intervalo de confianza del 95%	Coefficiente	Intervalo de confianza del 95%
<i>Todos los estudios</i>				
Año	2,65	2,12-3,18	2,66	2,15-3,18
Latitud	0,87	-1,49-3,22	1,04	-0,25-2,34
Número de fuentes	0,84	-1,67-3,35	1,05	-0,36-2,47
<i>Estudios publicados en Medline</i>				
Año	2,98	2,26-3,70	2,94	2,25-3,64
Latitud	1,23	-1,71-4,16	1,30	-0,29-2,90
Número de fuentes	1,71	-1,38-4,80	1,26	-0,67-2,83

^a Los modelos de los análisis ajustados incluyen todas las variables señaladas en la tabla.

1,1-3,29; intervalo intercuartílico: 1,68-2,5). La razón mujeres/varones apenas aumentó con los años (coeficiente de regresión: 0,0043; IC 95%: -0,0123-0,0210).

Discusión

En esta revisión sistemática de los estudios efectuados en España se observó un aumento claro de la prevalencia y de la incidencia de la esclerosis múltiple con los años, así como una tendencia no confirmada a una asociación positiva entre la latitud y la prevalencia y la incidencia.

Una buena serie de razones puede explicar todo o parte del aumento de la prevalencia. Por una parte, cada vez

se ha ido detectando una proporción mayor de casos de entre todos los existentes, con lo que se ha reducido el número de casos no diagnosticados. Se han ido ampliando las fuentes de detección de pacientes, de los casos estudiados en los servicios de neurología de los hospitales locales a otras fuentes de datos. No obstante, todavía queda la sospecha de que los estudios de prevalencia no logran reunir a todos los pacientes existentes, sospecha reforzada por la alta frecuencia de casos provenientes de los registros de los servicios de neurología, y algunos autores sugieren el uso de métodos de captura-recaptura para hacer estimaciones más completas^{46,69}.

En segundo lugar, la mejora del diagnóstico gracias a la resonancia magnética, así como el estudio generalizado del

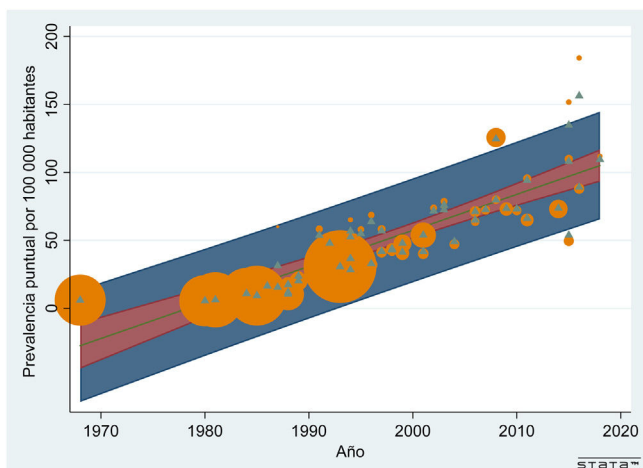


Figura 3 Metarregresión de la prevalencia puntual de la esclerosis múltiple en relación con el tiempo. La línea recta refleja la predicción de la prevalencia según el año, el área en rojo refleja su intervalo de confianza del 95% y el área en azul oscuro refleja el intervalo de predicción; los puntos de color naranja indican las prevalencias observadas, con un tamaño inversamente proporcional a su varianza total, y los triángulos de color verde indican los estimadores de Bayes empíricos, es decir, los valores predichos de prevalencia con los efectos aleatorios.

líquido cefalorraquídeo, con la modificación de los criterios diagnósticos de la esclerosis múltiple⁷⁰⁻⁷², han permitido ampliar el número de casos para incluir algunos que antes, con los criterios previos, no se habrían diagnosticado como esclerosis múltiple. En tercer lugar, la aparición de nuevas

terapias farmacológicas en la enfermedad ha podido facilitar la derivación a los servicios de neurología de los casos sospechosos. En cuarto lugar, el desarrollo y la consolidación del sistema nacional de salud, así como el cambio cultural que ha supuesto la mayor predisposición de la población a recibir atención sanitaria, también han podido influir en que los pacientes con afecciones neurológicas del tipo de la esclerosis múltiple, que en sus estadios precoces puede presentarse con síntomas relativamente leves, acudan más al sistema sanitario. Estos fenómenos se pueden reflejar tanto en un descenso acusado en el tiempo transcurrido desde la aparición de los primeros síntomas y el momento del diagnóstico⁷³, como en una reducción de la mediana en la escala ampliada del estado de discapacidad de Kurtzke (EDSS, por sus siglas en inglés)⁷⁴ de los pacientes prevalentes a lo largo del tiempo⁴⁷.

Por último, una buena parte del aumento de la prevalencia se debe sin duda a que la mortalidad de la esclerosis múltiple es inferior a la incidencia, aunque esta se mantenga estable. La prevalencia se compone del conjunto de los casos existentes más los nuevos casos menos los casos curados o fallecidos. Al ser una enfermedad crónica con una mortalidad a corto plazo muy baja, mientras la incidencia sea superior a la mortalidad la prevalencia aumentará necesariamente con el tiempo. En todo caso, es posible que la supervivencia de los pacientes con esclerosis múltiple haya podido aumentar con los tratamientos modificadores del curso de la enfermedad⁷⁵.

En todo caso, en el aumento sin duda real de la prevalencia de la esclerosis múltiple en España se desconoce hasta qué punto un crecimiento real de la incidencia haya podido ser un factor contribuyente. La heterogeneidad de los resultados, sin embargo, hace pensar que en

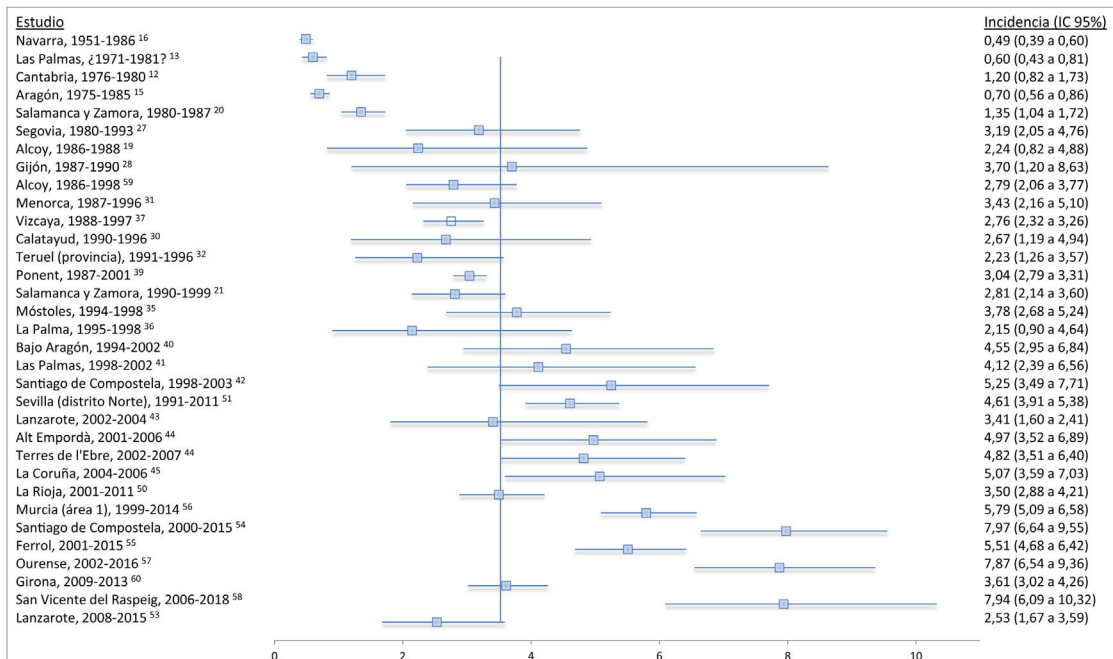


Figura 4 Diagrama de bosque (*forest plot*) de la incidencia de esclerosis múltiple en España. Se muestran todos los estudios por orden de aparición con sus estimadores de incidencia anual por 100.000 habitantes, y su intervalo de confianza del 95% exacto calculado con la distribución de Poisson. La línea vertical indica la media ponderada de los estudios situada en 3,52, aunque no se efectuó metaanálisis.

Tabla 4 Coeficientes de la metarregresión de la incidencia expresada en casos por 100.000 habitantes sobre varios factores. Análisis no ajustado y ajustado

Variable	Análisis no ajustado		Análisis ajustado ^a	
	Coeficiente	Intervalo de confianza del 95%	Coeficiente	Intervalo de confianza del 95%
<i>Todos los estudios</i>				
Año	0,13	0,10-0,17	0,14	0,11-0,18
Latitud	0,08	-0,06-0,23	0,07	-0,02-0,16
Duración	0,02	-0,10-0,12	0,06	-0,002-0,12
<i>Estudios publicados en Medline</i>				
Año	0,13	0,080-1-8	0,14	0,10-0,19
Latitud	0,09	-0,10-0,28	0,09	-0,03-0,21
Duración	0,02	-0,11-0,16	0,06	-0,02-0,14

^a Los modelos de los análisis ajustados incluyen todas las variables señaladas en la tabla.

muchas ocasiones la detección de casos ha podido ser incompleta.

Los hallazgos de un aumento de la incidencia con el tiempo hay que tomarlos con cautela, pues la asociación no significa causalidad. La mejora en la calidad de los estudios, con una verificación mayor de los casos nuevos, en consonancia con los cambios diagnósticos, terapéuticos y de frecuentación sanitaria antes comentados, pueden explicar una detección mayor de casos en los estudios efectuados más recientemente, sin que haya aumentos reales en la incidencia. Sin embargo, tampoco se puede descartar que el aumento observado en la incidencia sea un fenómeno real.

Investigadores del Área de Epidemiología Aplicada del Centro Nacional de Epidemiología y del CIBERNED, en colaboración con otros autores, publicaron recientemente una revisión sistemática de los estudios de incidencia de la esclerosis múltiple en el área económica de Europa⁷³. En él se incluyeron 2 estudios españoles, en el Bajo Aragón y en Alcoy, que obtuvieron determinaciones seriadas de incidencia en el tiempo. En ellos se apreció una fluctuación enorme en el número de casos por 100.000 años/persona y no una tendencia anual creciente de modo uniforme, probablemente debido a su escaso número de casos nuevos. En España, los estudios enfocados en áreas relativamente pequeñas, entre 30.000 y 100.000 habitantes, han sido muy fructíferos en la determinación de la prevalencia, al permitir una búsqueda y rastreo de casos más exhaustiva; sin embargo, ese tamaño de poblaciones no es suficiente para obtener cifras estables para los estudios de incidencia, que son el factor decisivo para vigilar posibles factores ambientales relacionados con la etiología de la enfermedad. En el resto de Europa se observan dos patrones claramente distintos: un aumento de la incidencia en los países nórdicos hasta mediados de los años 80 para disminuir después; y un aumento sostenido en la Italia peninsular e insular (Cerdeña y Sicilia), así como en Grecia, aunque esta partía de cifras de incidencia previas menores⁷³.

En el ámbito europeo se han publicado otros estudios con resultados diversos. La revisión sistemática de Kingwell et al.⁶ no tuvo resultados concluyentes, pues los estudios fueron muy heterogéneos en lo que respecta a los criterios diagnósticos, a las definiciones de casos validadas y a la falta de estandarización de los resultados. Nuestro estudio ha obtenido los mismos hallazgos, una diversidad metodológica grande, que hace desaconsejable el recurso a técnicas

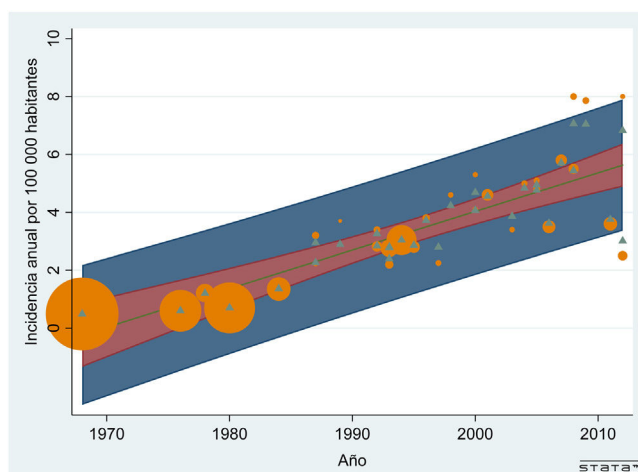


Figura 5 Metarregresión de la incidencia de la esclerosis múltiple en relación con el tiempo. La línea recta refleja la predicción de la incidencia según el año, el área en color rojo refleja su intervalo de confianza del 95% y el área en color azul oscuro refleja el intervalo de predicción; los puntos de color naranja indican las incidencias observadas, con un tamaño inversamente proporcional a su varianza total, y los triángulos de color verde indican los estimadores de Bayes empíricos, es decir, los valores predichos de incidencia con los efectos aleatorios.

de síntesis de datos, como el metaanálisis. Un estudio más reciente, de Koch-Henriksen et al.⁷⁶, hecho con datos del registro danés, sí encuentra un aumento marcado de la incidencia en los últimos 50 años en mujeres, del 114%, poco más del doble de incidencia, sobre todo en edades mayores, mientras que encuentra solo leves aumentos en la incidencia en varones (30%). Ese estudio se beneficia de las fortalezas de los registros de esclerosis múltiple, que permiten unificar criterios, estandarizar los procedimientos y disponen de información previa muy valiosa para evaluar las tendencias temporales.

Nuestro hallazgo de una cierta tendencia a asociarse la prevalencia y la incidencia con la latitud, una vez se tiene en cuenta el año del estudio, ni aclara ni descarta la hipótesis de Kurtzke⁵ de cambios de la incidencia y de la prevalencia de la esclerosis múltiple en relación con la latitud. Nuestros resultados no la confirman pues los intervalos de

confianza son muy imprecisos, pero los estimadores son positivos, por lo que serán necesarios estudios futuros con mayor potencia estadística para aclarar esta cuestión, dada la relativamente escasa diferencia entre las latitudes extremas en España.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, no hemos estandarizado las tasas con una población común, lo que puede introducir sesgos en la comparación entre varias regiones que tienen distribuciones de edad distintas, como por ejemplo las poblaciones de Canarias y de Andalucía, más jóvenes que las de Galicia o Castilla y León. Algunos estudios dieron información pormenorizada de las tasas de prevalencia por grupos de edad y por sexos, pero esa información no se dio en los estudios de incidencia. En segundo lugar, nuestro estudio no ha hecho ninguna evaluación formal de la calidad de los estudios con objeto de efectuar análisis de sensibilidad correspondientes. Aunque en los ensayos controlados y aleatorizados y en los estudios observacionales analíticos se han propuesto instrumentos de evaluación de la calidad suficientemente validados, como el GRADE⁷⁷, en los estudios de incidencia y prevalencia no hay recursos equivalentes, en parte por la dificultad para su evaluación. Kingwell et al.⁶ emplearon un instrumento creado para su estudio, pero se trata de un instrumento sin validar y con un contenido relativamente arbitrario, de dudosa aplicación.

Por otra parte, en lo que respecta a sus fortalezas, este estudio es exhaustivo y recoge prácticamente todo lo publicado sobre la cuestión y también algunos estudios no publicados. Y aplica las técnicas de las revisiones sistemáticas, aunque estas técnicas están menos desarrolladas en estudios de incidencia y prevalencia.

Pese a las dificultades para extraer conclusiones claras sobre la evolución de la prevalencia y, sobre todo, de la incidencia, este estudio pone de manifiesto la existencia de una red amplia de grupos de investigación sobre estos aspectos de la esclerosis múltiple, aspectos determinantes para la organización de la asistencia sanitaria, para la planificación de los servicios y para estudios etiológicos. Esa red se puede integrar con éxito en una estructura de colaboración que busque unificar los criterios de identificación de casos y lleve a cabo una búsqueda exhaustiva de todos los casos existentes en el ámbito asistencial propio de los participantes. De ese modo, se podrá afrontar con éxito el reto de conocer con exactitud la realidad de la prevalencia y de la incidencia de la esclerosis múltiple y su variabilidad geográfica y temporal.

Financiación

Este estudio se ha financiado en parte con una beca de Biogen Idec, S.L.

Conflicto de intereses

No hay ningún conflicto de intereses en relación con este trabajo.

Bibliografía

1. Rejdak K, Jackson S, Giovannoni G. Multiple sclerosis: A practical overview for clinicians. *Br Med Bull.* 2010;95:79–104, <http://dx.doi.org/10.1093/bmb/ldq017>.
2. Renoux C. Natural history of multiple sclerosis: Long-term prognostic factors. *Neurol Clin.* 2011;29:293–308, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2011.01.006>.
3. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: Insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol.* 2014;122:231–66, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00010-8>.
4. Goodin DS, Khankhanian P, Gourraud PA, Vince N. The nature of genetic and environmental susceptibility to multiple sclerosis. *PLoS One.* 2021;16:e0246157, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0246157>.
5. Kurtzke JF. Geographic distribution of multiple sclerosis: An update with special reference to Europe and the Mediterranean region. *Acta Neurol Scand.* 1980;62:65–80, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.1980.tb03006.x>.
6. Kingwell E, Marriott JJ, Jette N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: A systematic review. *BMC Neurol.* 2013;13:128, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-13-128>.
7. Pérez-Carmona N, Fernández-Jover E, Sempere AP. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. *Rev Neurol.* 2019;69:32–8.
8. Neyeloff JL, Fuchs SC, Moreira LB. Meta-analyses and Forest plots using a microsoft excel spreadsheet: Step-by-step guide focusing on descriptive data analysis. *BMC Res Notes.* 2012;5:52, <http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-5-52>.
9. Harbord RM, Higgins JP. Meta-regression in Stata. *Stata J.* 2008;8:493–519.
10. StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC.
11. Oliveras de la Riva C, Aragonés Ollé JM, Mercadé Sobrequés T. Estudio de la incidencia relativa y absoluta de la esclerosis múltiple en nuestra región. *An Med Cir.* 1968;54:13.
12. Miró J, Rebollo M, Combarros O, Polo JM, Leno C, Berciano J. Esclerosis múltiple en Cantabria. Estudio retrospectivo de 30 casos. *Rev Clin Esp.* 1984;175:153–6.
13. Sosa Enríquez M, Betancor León P, Rosas C, Navarro MC. La esclerosis múltiple en la provincia de Las Palmas. *Arch Neurobiol Madr.* 1983;43:161–6.
14. Fernández O, Izquierdo G, Campos VM, Pastor M. Epidemiología de la esclerosis múltiple en la provincia de Málaga (España). Un estudio de prevalencia. *Neurología.* 1986;1:3–5.
15. Barduzal Angles S, Oliveros Juste A, Manubens Bertrán JM, Morales Asín F. Esclerosis múltiple: estudio epidemiológico retrospectivo en Aragón (1975-1985). *Neurología.* 1987;2:97–100.
16. Antón Aranda E, Martínez-Lage JM, Maraví Petri E, Gállego Culleré J, de Castro P, Villanueva Eusa JA. Epidemiología y aspectos clinicoevolutivos de la esclerosis múltiple en Navarra. *Neurología.* 1991;6:160–9.
17. Barranquero A, Martínez-Parra C, Bullón B, Izquierdo G. ¿La esclerosis múltiple es realmente una enfermedad infrecuente en España? *Neurología.* 1988;3:44.
18. García JR, Rodríguez S, Sosa Henríquez HM, Batista E, Corujo E, Font de Mora Turon A, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Lanzarote (Canary Islands). *Neurology.* 1989;39:265–7.
19. Matias-Guiu J, Bolumar F, Martín R, Insa R, Casquero P, Moltó JM, et al. Multiple sclerosis in Spain: an epidemiological study of the Alcoy health region Valencia. *Acta Neurol Scand.* 1990;81:479–83, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.1990.tb01003.x>.

20. Ruiz Esquerro JJ, Ortín Castaño A, López Alburquerque JT, López García M, Cacho Gutiérrez J. Epidemiología de la esclerosis múltiple (Salamanca y Zamora). *Neurología*. 1988;3(Supl 1):S57.
21. Ruiz Esquerro JJ. Epidemiología de la esclerosis múltiple en Castilla y León. Los estudios de Zamora y Salamanca. En: Matías-Guiu J, Fernández O, editores. *Epidemiología de la esclerosis múltiple en España*. Barcelona: Prous Science; 2001. p. 113–9.
22. López-Larrea C, Uria DF, Coto E. HLA antigens in multiple sclerosis of northern Spanish population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:434–5, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.53.5.434>.
23. Uria DF, Virgala P, Alonso P, Crespo JR, Calatayud T, Arribas JM. Epidemiología de la esclerosis múltiple en Asturias. *Neurología*. 1991;6:41–5.
24. Bufill E, Blesa R, Galán I, Dean G. Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona, Catalonia, northern Spain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58:577–81, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.58.5.577>.
25. Fernández O, Luque G, San Román C, Bravo M, Dean G. The prevalence of multiple sclerosis in the Sanitary District of Vélez-Málaga, southern Spain. *Neurology*. 1994;44:425–9, <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.44.3.part.1.425>.
26. Navarro X, Bagunyà J, Galán I, Morales MA, Marquillas C, Martín M. Registro de esclerosis múltiple en Cataluña. Evolución 1988–1993. *Rev Neurol Barc*. 1994;22:391–6.
27. Sempere AP, Clavería LE, Duarte J, Coria F, Cabezas C. Multiple sclerosis in Spain. *Neurology*. 1995;45:202, <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.45.1.202>.
28. Uria DF, Abad P, Calatayud MT, Virgala P, Diaz A, Charnizo C, et al. Multiple sclerosis in Gijón health district Asturias, northern Spain. *Acta Neurol Scand*. 1997;96:375–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.1997.tb00301.x>.
29. Muñoz García D, Lorenzo JR, Gómez-Alonso J. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. En: Matías-Guiu J, Fernández O, editores. *Epidemiología de la esclerosis múltiple en Vigo*. Barcelona: Prous Science; 2001. p. 127–8.
30. Pina MA, Ara JR, Modrego PJ, Morales F, Capablo JL. Prevalence of multiple sclerosis in the sanitary district of Calatayud Northern Spain: Is Spain a zone of high risk for this disease? *Neuroepidemiology*. 1998;17:258–64, <http://dx.doi.org/10.1159/000026178>.
31. Casquero P, Villoslada P, Montalbán X, Torrent M. Frequency of multiple sclerosis in Menorca, Balearic islands, Spain. *Neuroepidemiology*. 2001;20:129–33, <http://dx.doi.org/10.1159/000054772>.
32. Modrego Pardo PJ, Pina Latorre MA, López A, Errea JM. Prevalence of multiple sclerosis in the province of Teruel, Spain. *J Neurol*. 1997;244:182–5, <http://dx.doi.org/10.1007/s004150050070>.
33. Tola MA, Yugueros MI, Fernández-Buey N, Fernández-Herranz R. Prevalence of multiple sclerosis in Valladolid, northern Spain. *J Neurol*. 1999;246:170–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s004150050329>.
34. Mallada-Frechín J, Matías-Guiu GJ, Martín R, López-Arlandis JM, Camacho-Cuartero JM, Beltrán I, et al. Prevalencia de la esclerosis múltiple en el área sanitaria de Alcoi. *Rev Neurol*. 2000;30:1131–4.
35. Benito-León J, Martín E, Vela L, Villar ME, Felgueroso B, Marrero C, et al. Multiple sclerosis in Móstoles, central Spain. *Acta Neurol Scand*. 1998;98:238–42, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.1998.tb07302.x>.
36. Hernández MA. Epidemiology of multiple sclerosis in the Canary Islands (Spain): a study on the island of La Palma. *J Neurol*. 2002;249:1378–81, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-002-0841-y>.
37. Antigüedad AR, Mendibe MM. Epidemiología de la esclerosis múltiple en Vizcaya. En: Matías-Guiu J, Fernández O, editores. *Epidemiología de la esclerosis múltiple en España*. Barcelona: Prous Science; 2001. p. 121–5.
38. García-Gallego A, Morera-Guitart J. Prevalencia y características de la esclerosis múltiple en el distrito sanitario de Marina Alta. *Rev Neurol*. 2002;34:732–7.
39. Moral E, Carmona O, Casado V, Callén A, Martín Ozaeta G, Yélamos AM, et al. Estudio de la incidencia de la esclerosis múltiple en la región sanitaria Costa de Ponent durante quince años consecutivos. *Neurología*. 2002;17:522.
40. Modrego PJ, Pina MA. Trends in prevalence and incidence of multiple sclerosis in Bajo Aragón, Spain. *J Neurol Sci*. 2003;216:89–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2003.07.007>.
41. Aladro Y, Alemany MJ, Pérez-Vieitez MC, Amela R, Conde M, Reyes MP, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Las Palmas, Canary Islands, Spain. *Neuroepidemiology*. 2005;24:70–5, <http://dx.doi.org/10.1159/000081052>.
42. Ares B, Prieto JM, Lema M, Dapena D, Arias M, Noya M. Prevalence of multiple sclerosis in Santiago de Compostela (Galicia Spain). *Mult Scler J*. 2007;13:262–4, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458506069540>.
43. Hernández-Ramos F. Epidemiología de la esclerosis múltiple en la isla de Lanzarote y sus variaciones en los últimos años. Universidad de Sevilla; 2017.
44. Otero S, Batlle J, Bonaventura I, Brieva L, Bufill E, Cano A, et al. Situación epidemiológica actual de la esclerosis múltiple: pertinencia y puesta en marcha de un registro poblacional de nuevos casos en Cataluña. *Rev Neurol*. 2010;50:623–33.
45. López-Real AM, García-Estévez DA, Ursua-Díaz I, López-Díaz L, Marín-Sánchez M. Epidemiología de la esclerosis múltiple en la ciudad de La Coruña. *Rev Neurol*. 2007;44:628.
46. Fernández O, Fernández V, Guerrero M, León A, López-Madrona JC, Alonso A, et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler J*. 2012;18:372–6, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458511421917>.
47. Otero-Romero S, Roura P, Solà J, Altimiras J, Sastre-Garriga J, Nos C, et al. Increase in the prevalence of multiple sclerosis over a 17-year period in Osona, Catalonia, Spain. *Mult Scler J*. 2013;19:245–8, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458512444751>.
48. Fernández-Díaz E, Palazón-García E, Gracia-Gil J, Hernández-Fernández F, Díaz-Maroto I, Rallo B, et al. Epidemiología de la esclerosis múltiple en Albacete. *Neurología*. 2010;25:169. *Espec Congr*.
49. Candelieri-Merlicco A, Valero-Delgado F, Martínez-Vidal S, Lastres-Arias MC, Aparicio-Castro E, Toledo-Romero F, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Health District III, Murcia, Spain. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;9:31–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2016.06.003>.
50. Bártulos Iglesias M, Marzo Sola ME, Estrella Ruiz LA, Bravo Anguiano Y. Estudio epidemiológico de la esclerosis múltiple en La Rioja. *Neurología*. 2015;30:552–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2014.04.016>.
51. Izquierdo G, Venegas A, Sanabria C, Navarro G. Long-term epidemiology of multiple sclerosis in the Northern Seville District. *Acta Neurol Scand*. 2015;132:111–7, <http://dx.doi.org/10.1111/ane.12363>.
52. Batlle Nadal J, Martín Ozaeta G, Mañé Martínez MA, Ortiz Castellón N. Epidemiología de la esclerosis múltiple en la provincia de Tarragona. Registro de población a enero de 2014. *Neurología*. 2014;29:71. *Esp Congr*.
53. Pérez-Pérez S, Eguía Del RP, Domínguez-Mozo MI, García-Martínez MÁ, Zapata-Ramos MF, Torrejón MJ, et al. Epidemiology of multiple sclerosis and vitamin D levels in Lanzarote, Canary Islands, Spain. *PeerJ*. 2019;7:e8235, <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.8235>.
54. Costa Arpin 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.* 2020;142:267–74, <http://dx.doi.org/10.1111/ane.13265>.
55. Llana González MÁ. *Epidemiología de la esclerosis múltiple en el área sanitaria de Ferrol.* Universidade da Coruña; 2016.
 56. Carreón-Guarnizo E, Andreu-Reinón E, Cerdán-Sánchez M, Carrasco-Torres R, Hernández-Clares R, Prieto-Valiente L, et al. Prevalencia de la esclerosis múltiple en la Región de Murcia. *Rev Neurol.* 2016;62:396–402.
 57. García-Estévez DA, Fraga-González C, Ramos-Pacho ME, López-Díaz LM, Pardo-Parrado M, Prieto JM. Prevalencia de la esclerosis múltiple en la ciudad de Ourense, Galicia, noroeste de la Península Ibérica. *Rev Neurol.* 2020;71:19–25.
 58. Perez-Carmona N, Gimenez-Martinez J, Borrego-Honrubia C, Sempere AP. Multiple sclerosis prevalence and incidence in San Vicente del Raspeig Spain. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;33:78–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2019.05.022>.
 59. Mallada-Frechín J, Matias-Guiu J, Martín R, López-Arlandis JM, Camacho-Cuartero JM, Beltrán I, et al. Incidencia de la esclerosis múltiple en el área sanitaria de Alcoi. Estudio de 12 años (1986-1997). *Rev Neurol.* 2000;30:1128–31.
 60. Otero-Romero S, Ramio-Torrenta L, Pericot I, Carmona O, Perkal H, Saiz A, et al. Onset-adjusted incidence of multiple sclerosis in the Girona province (Spain): Evidence of increasing risk in the south of Europe. *J Neurol Sci.* 2015;359:146–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.10.042>.
 61. Martín R, Matías-Guiu J, Calatayud E, Sola D, Aranaz J. Prevalencia de la esclerosis múltiple en España. *Neurología.* 1988;3:166–7.
 62. Rivera C. *Epidemiología de la esclerosis múltiple en el área sanitaria de Alcoy. Estudio de prevalencia e incidencia desde 1986-1991.* Universidad de Alicante; 1991.
 63. Martín R, Matías-Guiu J, Calatayud E, Molto JM, Insa R, Aranaz J. *Epidemiología de la esclerosis múltiple en la comarca de Alcoy (Alicante).* *Neurología.* 1998;3(Supl 1):S56–7.
 64. Bufill E, Blesa R. High prevalence of multiple sclerosis in Catalanian area. *International MS Conference, Roma;*. 1988.
 65. Callén A, Turbau J, Martínez Yélamos A, Martín Ozaeta G, Hernández Regadera, Arbizu T. Estudio de la incidencia de la esclerosis múltiple en la región sanitaria Costa de Ponent durante diez años consecutivos. *Neurología.* 1999;14:79.
 66. Callén A, Turbau J, Martín G, Martínez-Yélamos A, Hernández JJ, Casado V, et al. Incidencia de la esclerosis múltiple en la región sanitaria Costa de Ponent (Barcelona). En: Matías-Guiu J, Fernández O, editores. *Epidemiología de la esclerosis múltiple en España.* Barcelona: Prous Science; 2001. p. 93–9.
 67. García-Estévez DA, Marín-Sánchez M, López-Real A, Ursúa-Díaz I, Lema-Facal T. Descriptive epidemiology of multiple sclerosis in La Coruña (northwest Spain). *Mult Scler J.* 2006;12(Suppl 1):S1–228. Abstract P477.
 68. Fraga González C. *Epidemiología de la esclerosis múltiple en la ciudad de Ourense.* Universidad de Vigo; 2018.
 69. de Sá J, Alcalde-Cabero E, Almazán-Isla J, Sempere A, de Pedro-Cuesta J. Capture-recapture as a potentially useful procedure for assessing prevalence of multiple sclerosis: Methodologic exercise using Portuguese data. *Neuroepidemiology.* 2012;38:209–16, <http://dx.doi.org/10.1159/000337534>.
 70. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983;13:227–31, <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410130302>.
 71. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50:121–7, <http://dx.doi.org/10.1002/ana.1032>.
 72. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69:292–302, <http://dx.doi.org/10.1002/ana.22366>.
 73. Alcalde-Cabero E, Almazán-Isla J, García-Merino A, de Sá J, de Pedro-Cuesta J. Incidence of multiple sclerosis among European Economic Area populations, 1985-2009: The framework for monitoring. *BMC Neurol.* 2013;13:58, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-13-58>.
 74. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33:1444–52, <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>.
 75. Kingwell E, Leray E, Zhu F, Petkau J, Edan G, Oger J, et al. Multiple sclerosis: Effect of beta interferon treatment on survival. *Brain J Neurol.* 2019;142:1324–33, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awz055>.
 76. Koch-Henriksen N, Thygesen LC, Stenager E, Laursen B, Magyari M. Incidence of MS has increased markedly over six decades in Denmark particularly with late onset and in women. *Neurology.* 2018;90:e1954–63, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000005612>.
 77. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336:924–6, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>.