

Aspectos epidemiológicos y genéticos de la esclerosis múltiple¹

CHARLES M. POSER²

Epidemiología

La epidemiología es el estudio de la distribución de las enfermedades en las poblaciones humanas en diferentes países y localidades y de los factores que afectan sus características. Tiene que ver con las circunstancias que pueden contribuir a la aparición de una enfermedad o que la agravan; su distribución según sexo y por familia; las áreas del mundo o los países que tienen una alta incidencia de la enfermedad y los grupos étnicos más frecuentes afectados por ella.

Aunque, tradicionalmente, se ha pensado que los estudios epidemiológicos son de ayuda, principalmente en la investigación de las enfermedades infecciosas, apenas hace un poco más de 30 años que estos métodos comenzaron a aplicarse a la esclerosis múltiple (EM). Se han realizado muchos de tales estudios.

Los resultados deben analizarse con gran cautela, por las siguientes razones: el diagnóstico de EM es estrictamente clínico y por tanto, depende de la habilidad de los investigadores que realizan

el estudio. No todos los investigadores que trabajan independientemente utilizan los mismos criterios, de tal suerte que un grupo puede no ser exactamente comparable con el grupo de otra parte. No es posible estar seguros de que se hayan identificado todos los casos de la enfermedad en una región en particular. No hay que olvidar que muchos otros factores pueden influir en los resultados del estudio, tales como la disponibilidad y el refinamiento del personal médico o que los pacientes pueden reubicarse en un área donde las condiciones climáticas sean más favorables y la atención médica más oportuna.

Es necesario definir dos términos, que son comúnmente utilizados en los informes epidemiológicos. El primero es incidencia, que significa el número de casos nuevos de una enfermedad diagnosticados durante un determinado período de tiempo, usualmente un año calendario, en un área geográfica definida, tal como un país, un departamento o una ciudad y expresado en términos de una unidad de población, generalmente por 100.000 habitantes. De modo que si un informe plantea que la incidencia de EM en un país es de 7/100.000 esto significa que durante el año especificado se descubrieron 7 casos nuevos por 100.000 habitantes de la población. Si se tratara de un país de 4 millones de habitantes, ello significaría que durante un año hubo 280 casos nuevos de la enfermedad. Por otra parte, el término prevalencia se refiere al número de pacientes de EM que son identificados en un día particular en un área geográfica definida, también expresados en términos de una unidad de población. De tal suerte que en

1 Traducido del inglés por José Cervantes Fonseca M.D.

2 Departamento de Neurología, Universidad de Harvard, Boston, Massachusetts, EE.UU.

© Universidad del Norte

el mismo país, un conteo del número real de pacientes de EM que vivían allí el 19 de abril de 1984, podría dar por resultado una prevalencia de 30/100.000, que es otra manera de decir que se identificaron 1200 casos.

De lo anterior se hace evidente que cuando los estudios epidemiológicos tratan con poblaciones pequeñas, la suma o la resta de un solo caso puede significar una gran diferencia. Esto ha sido un problema importante al intentar evaluar los estudios tanto de incidencia como de prevalencia.

A pesar de estas dificultades, se acepta generalmente que la EM es más común en países distantes del ecuador, tanto en el hemisferio norte como en el sur. Se encuentra con frecuencia considerablemente mayor en Gran Bretaña, en los países escandinavos y en Alemania septentrional, que en los países vecinos del mar Mediterráneo. Es más común en el Canadá y la frontera norte de los Estados Unidos que en las áreas meridionales de este país (ver cuadro 1).

CUADRO 1 Prevalencia y latitud en la esclerosis múltiple		
Latitud	Prevalencia (Por 100.000 habitantes)	Ciudad, país
65°	72	Islandia
61°	129	Islas Shetland
59°	108	Islas Orkney
44°	64	Rochester, EE.UU.
44°	11	Yugoslavia
44°	9	Arles, Francia
43°	32	Hobart, Tasmania
43°	2	Sapporo, Japón
42°	41	Boston, EE.UU.
42°	6	Bulgaria
38°	30	San Francisco, EE.UU.
38°	2	Seul, Corea
33°	14	Charleston, EE.UU.
33°	20	Newcastle, Australia
32°	0.7	Irán e Iraq
30°	6	Nueva Orleans, EE.UU.
30°	38	Australia Meridional

Desafortunadamente, hay poca información disponible de vastas áreas como América Latina, la mayor parte de Asia y la Unión Soviética. Otros datos epidemiológicos bien fundamentados han demostrado que la enfermedad es bastante rara entre los orientales (especialmente los japoneses) y nunca ha sido convincentemente diagnosticada entre los africanos negros. En los americanos negros la enfermedad es ligeramente menos común que en los que no son negros, pero muestra el mismo gradiente en relación con la latitud: es más

común en negros que habitan en Nueva Orleans.

Algunos estudios recientes parecen demostrar tasas más altas de EM que los realizados inicialmente. Probablemente, sea resultado de una evaluación más meticulosa, supervivencia más prolongada debido a mejor tratamiento y diagnóstico más preciso. No hay evidencias que sugieran un incremento real de la enfermedad a pesar de estos informes.

Al revisar la incidencia y prevalencia de la enfermedad en las latitudes septentrionales debería recordarse que estas áreas han sido masivamente colonizadas por personas de origen germánico (incluyendo a los escandinavos y los anglo-sajones) a quienes se suele llamar "la gente del Mar del Norte". Esto también es cierto en relación con Sur Africa, Australia y Nueva Zelandia. Parece que en estas poblaciones (por ejemplo las de ancestro germánico) es la localización (por ejemplo las últimas más septentrionales y las más meridionales) lo que determina el riesgo. Esto implica por qué las tasas de EM en Norteamérica (con su predominante población del Mar del Norte) son sustancialmente mayores que las de Europa con latitudes similares (con predominio de individuos de origen mediterráneo). Llama la atención que las diferencias de latitud no parecen influir en la incidencia o prevalencia de la enfermedad entre los orientales y los indígenas americanos y esquimales. En Asia y Africa, de manera similar, la incidencia parece ser baja, independientemente de la latitud.

Todos estos estudios bien documentados llevan a la conclusión de que los blancos de origen nor-europeo y centro-europeo parecen ser genéticamente susceptibles pero su localización geográfica, por ejemplo el ambiente, afecta el riesgo de desarrollar realmente la enfermedad. Es la necesaria combinación de susceptibilidad genética y un factor ambiental, posiblemente de naturaleza geográfica, así como otros factores, lo que da por resultado la eventual adquisición de EM.

La significación biológica de la latitud se mantiene en el misterio. No hay evidencia de su relación con el clima. Algunos estudios, con resultados mezclados inconsistentes, han sugerido que la enfermedad es más común en países que han logrado altos niveles de industrialización, saneamiento y un alto nivel de vida.

Algunos trabajos en Inglaterra han informado de la predilección de la enfermedad por los socialmente afortunados, pero otros estudios similares

realizados en otros países no lo han confirmado. Por otra parte, la enfermedad no está relacionada con la pobreza, el hacinamiento u otros índices de estado socio-económico bajo. No está claro el riesgo del medio rural en comparación con el urbano.

Los estudios de personas que han migrado de un área a otra, han demostrado que la migración de un área de alto riesgo (Europa Septentrional) a un área de bajo riesgo (Israel o Sur-Africa) antes de la pubertad, se relaciona con reducción del riesgo de EM. Por otra parte, entre los descendientes de aquellos que migraron a Israel, el medio parece extender un efecto protector a aquellos descendientes de inmigrantes judíos de la Europa septentrional y oriental, y un posible efecto opuesto para los que vinieron de Africa y Asia. Sólo están disponibles algunos datos insuficientes para determinar el efecto del tipo opuesto de migración, de áreas de bajo riesgo (las Indias Occidentales o Indochina) hacia áreas de alto riesgo (Londres o París). Generalmente, sin embargo, tales migrantes son no-caucásicos, los cuales no parecen tener la misma susceptibilidad genética para la enfermedad.

Ciertas áreas del mundo han sido identificadas como poseedoras de tasas inesperadamente altas de incidencia y prevalencia. Estas incluyen las Islas Shetland y Orkney hacia el nororiente de Escocia, ciertas áreas de Noruega, pequeñas áreas de Sicilia, y aun Key West, en la Florida, y ciudades pequeñas tales como Duxbury y Mansfield, en Massachusetts. No se conoce el significado, si es que hay alguno, de estos hallazgos pero todos estos informes se refieren a poblaciones muy pequeñas, donde la adición de un solo caso tiene un enorme impacto estadístico, de dudosa significación biológica.

Se ha sugerido que han ocurrido "epidemias" de EM, lo que ha llevado a algunos investigadores a proponer que la enfermedad es transmisible, lo cual significaría que puede ser contagiosa. Una de tales "epidemias" ocurrió en las islas Faroe y se creyó que era el resultado o por lo menos estaba relacionada con haber sido ocupadas por las tropas británicas durante los años 1940-1945. Similarmente, se creyó que ocurrió una "epidemia" en Islandia, después de que las tropas canadienses y americanas estuvieran acantonadas allí. Estos hallazgos, sin embargo, se basaron en la aparición clínica de la enfermedad, que no corresponde realmente al comienzo del mal, el cual fue adquirido, muy probablemente, varios años antes. De hecho, basados en los estudios de inmigración a Israel y Sur-Africa, varios investigadores han concluido

que la enfermedad comienza entre las edades de 5 a 15 años o antes de la pubertad. Cuando los datos de las "epidemias" de las Faroes y de Islandia se consideran sobre estas premisas, se evidencia que no existió epidemia alguna.

A pesar de los datos de inmigración, no hay ninguna evidencia que apoye la idea de que la migración de un área de alto riesgo hacia otra de riesgo bajo pudiera afectar, de alguna manera, el desarrollo de la enfermedad en una persona que ya la haya adquirido. La idea de que los individuos en cuyas familias se ha diagnosticado la EM, pudiera evitar la enfermedad mediante la migración a un área de bajo riesgo antes de la pubertad, nunca ha sido probada, pero los estudios en gemelos en los cuales la concordancia (ambos gemelos la padecen) es baja, hace improbable tal posibilidad.

La suma de la información epidemiológica en general apoya la idea de que la enfermedad es el resultado de la combinación de factores genéticos expresados principalmente como susceptibilidad heredada, que es afectada por factores ambientales, los cuales hasta la fecha permanecen desconocidos. Las infecciones virales son fuertemente sospechosas de jugar un papel importante en la iniciación del proceso patológico.

Debido a que muchos pacientes de EM presentan elevados niveles de anticuerpos contra sarampión y otros virus en su sangre, permite suponer que las enfermedades virales, tales como el sarampión, desempeñan un papel importante en la producción de EM en individuos susceptibles. Debe señalarse, sin embargo, que los hermanos de pacientes de EM que no tienen la enfermedad, presentan de manera similar títulos altos contra el sarampión y otros diversos virus. Sin embargo, en los últimos años, se ha intentado relacionar el desarrollo de EM con el contacto con perros, señalando de manera especial el hecho de que una enfermedad común en estos animales, el moquillo canino, es causada por un virus de la familia del sarampión. Los resultados de muchos de estos estudios han sido demasiado contradictorios e inconsistentes.

Durante muchos años los investigadores han buscado un virus único como causante de EM. La búsqueda ha sido infructuosa y es muy probable que continúe siéndolo. EM no es una infección. La extrema rareza de casos conjugados (ambos cónyuges padecen de EM) y el escaso número de casos que ocurren en una misma casa, no indican un factor contagioso.

A pesar de estas inconsistencias, es probable que una infección inespecífica, probablemente viral, produzca la enfermedad en personas genéticamente susceptibles. De tal suerte que, en un individuo, la EM pudiera desarrollarse secundariamente al sarampión, en otro a la varicela y en un tercero a una de las muchas variedades de influenza.

Factores genéticos

Uno de los principales resultados de los estudios epidemiológicos ha sido la repetida confirmación de que los factores genéticos juegan un papel importante en el desarrollo de la EM. Ya se ha mencionado que la enfermedad es poco frecuente en los orientales, desconocida entre los negros africanos y menos frecuente en los negros americanos. Es considerablemente menos común en los individuos de origen hispánico que en los de origen germánico, anglo-sajón y escandinavo. La EM es más común en mujeres que en hombres (1.5:1), lo que sugiere una posible pero desconocida influencia hormonal. La enfermedad no ocurre en familias y los hermanos tienen 6 a 8 veces el riesgo de adquirir la enfermedad. Estas cifras, sin embargo, son aplicables solamente a familias de grupos étnicos de alta susceptibilidad. Sorprendentemente sin embargo, los estudios de gemelos demuestran que hay una tasa muy baja de concordancia (que ambos miembros de la pareja gemela padezcan la enfermedad). Lo que se ha interpretado en favor de que exista más un factor ambiental que uno genético. La naturaleza exacta del factor genético permanece desconocida.

En las poblaciones del "Mar del Norte" existen ciertas características del sistema de histocompatibilidad (HLA) que son observados más frecuentemente y son más significativos estadísticamente en pacientes de EM que en controles libres de EM. El sistema de histocompatibilidad es aquella parte del sistema inmunitario que controla la aceptación o el rechazo de transplantes de tejidos tales como injertos de piel, riñones u otros órganos. Varios estudios demuestran que, en pacientes caucásicos con EM en los Estados Unidos, Canadá, Escandinavia y Australia, hay una diferencia estadística significativa entre los pacientes de EM y los controles, en relación con los factores de histocompa-

tibilidad A3, B7, DW2 y DR2. Por otra parte, estos factores no se hallan en pacientes israelitas ni japoneses con EM, a pesar del hecho de que la enfermedad no es diferente en estos individuos de la que se observa en otras gentes. Más aun, en estudios de familias en las cuales dos o tres miembros tienen la enfermedad, los resultados son inconsistentes: los pacientes con EM pueden tener estos factores HLA en la misma proporción en que no los poseen, mientras que de modo similar los miembros que no presentan EM pueden tener estos mismos factores sin haber desarrollado la enfermedad. La determinación de estos factores de histocompatibilidad no proveerá ninguna información pronóstica hacia hermanos u otros parientes cercanos de pacientes con EM. Desafortunadamente, esta práctica se realiza en algunos centros médicos, a pesar del hecho de que los resultados carecen de valor clínico. Casi se puede asegurar que la susceptibilidad genética para la enfermedad no está relacionada con el sistema de histocompatibilidad. Los riesgos genéticos se transmiten probablemente por un mecanismo diferente.

Conclusiones

Las únicas conclusiones que pueden derivarse de los estudios tanto epidemiológicos como clínicos, son los siguientes: parece haber una susceptibilidad genética hacia la enfermedad, la cual es más alta en los descendientes de las "gentes del Mar del Norte"; esta susceptibilidad genética no está relacionada con el sistema de histocompatibilidad; los pacientes con EM y sus hermanos parecen participar del mismo rasgo genético de poseer sistemas inmunitarios que responden muy activamente a varias infecciones, produciendo títulos elevados de anticuerpos; un factor ambiental, probablemente una infección que afecta al individuo en la edad entre 5 y 15 años (o pubertad), parece ser necesaria para "activar" la susceptibilidad genética.

Hasta ahora, ni los estudios epidemiológicos ni los genéticos han alcanzado el nivel de significación práctica clínica, aunque continúan aportando importantes pistas sobre los mecanismos implicados en el desarrollo de la enfermedad.