

Prevalencia e impacto de las comorbilidades en pacientes con esclerosis múltiple

Simón Cárdenas-Robledo, Susana Otero-Romero, Xavier Montalban, Mar Tintoré

Introducción. La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica, de origen inflamatorio y degenerativo, del sistema nervioso central. Se caracteriza en la mayoría de los casos por la aparición de manera recurrente de brotes de déficit neurológico focal, que con el tiempo puede tornarse progresivo. Dado el carácter crónico de la enfermedad, los pacientes pueden presentar enfermedades adicionales (comorbilidades), que impactan de diferentes maneras en la historia natural de la enfermedad y en su tratamiento.

Objetivo. Resumir la evidencia disponible respecto a la influencia de las comorbilidades en la historia natural de la esclerosis múltiple.

Desarrollo. Los pacientes con esclerosis múltiple tienen un riesgo mayor que la población general de desarrollar comorbilidades tanto agudas como crónicas. Se ha demostrado que las comorbilidades pueden retrasar el diagnóstico de esclerosis múltiple después del inicio clínico, incrementar la tasa de brotes y aumentar la tasa de acumulación de la discapacidad. Las comorbilidades también influyen en aspectos relacionados con la elección del tratamiento y la adhesión terapéutica. Finalmente, las comorbilidades también aumentan la tasa de mortalidad y la calidad de vida de los pacientes con esclerosis múltiple.

Conclusiones. El cribado, el diagnóstico y el tratamiento de las comorbilidades son un aspecto clave del cuidado de los pacientes con esclerosis múltiple para mejorar su pronóstico a largo plazo en cuanto a discapacidad, calidad de vida y mortalidad.

Palabras clave. Carga de morbilidad. Comorbilidad. Discapacidad. Esclerosis múltiple. Historia natural. Multimorbilidad.

Introducción

La comorbilidad se puede definir como ‘cualquier entidad clínica adicional distinta que haya existido o que pueda ocurrir durante el curso clínico de un paciente que tiene la enfermedad índice en estudio’ [1]. Está incluida en el concepto de multimorbilidad, que acoge grados crecientes de complejidad, en la medida en que en un paciente se agregan condiciones y factores propios del paciente y de su entorno (Fig. 1) [2,3]. Así, partiendo de la enfermedad de interés, las enfermedades adicionales se denominan ‘comorbilidades’, y el conjunto de todas las enfermedades se denomina ‘multimorbilidad’. Si a esto se suma la gravedad de las enfermedades y factores biológicos propios de los pacientes, el concepto se amplía al de ‘carga de morbilidad’. Por último la inclusión de particularidades personales no relacionadas con las condiciones de salud (como sus condiciones socioeconómicas, por ejemplo) engloba a todas las previas dentro del concepto de ‘complejidad del paciente’ [4].

La frecuencia de la multimorbilidad en la población general es muy variable, y depende de la población y del escenario en el que se estudie, así como de la definición que se utilice en cada caso. Así, en el mundo se han notificado cifras muy heterogéneas de prevalencia de multimorbilidad, que oscilan entre el 3,5% y el 70% [5]. Los datos para la población general española son variados también, y muestran una prevalencia de multimorbilidad que oscila entre el 7,8% y el 30% [6,7]. En personas mayores de 50 años, la prevalencia aumenta al 68% y llega a superar el 80% en los mayores de 80 años, tanto en hombres como en mujeres [8]. En Cataluña se encontró que, en el grupo de población de 15 a 44 años, cerca del 20% de la población tenía dos o más condiciones crónicas de salud, y esta proporción aumentó a cerca del 90% en el grupo de mayores de 75 años [9]. La frecuencia de la multimorbilidad es menor en la medida en que el nivel educativo de las poblaciones aumenta, y esta relación es más notoria en países de ingreso *per capita* alto como España [7].

Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat); Departamento de Neurología/Neuroinmunología; Hospital Universitari Vall d'Hebron; Universitat Autònoma de Barcelona; Barcelona, España (S. Cárdenas-Robledo, S. Otero-Romero, X. Montalban, M. Tintoré). Centro de Esclerosis Múltiple; Departamento de Neurología; Hospital Universitario Nacional de Colombia; Bogotá, Colombia (S. Cárdenas-Robledo). Departamento de Neurología; Universidad de Toronto; St Michael's Hospital; Toronto, Canadá (X. Montalban).

Correspondencia:

Dr. Simón Cárdenas Robledo. Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat). Departamento de Neurología/Neuroinmunología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. UAB. Pg. Vall d'Hebron, 119-129. E-08035 Barcelona.

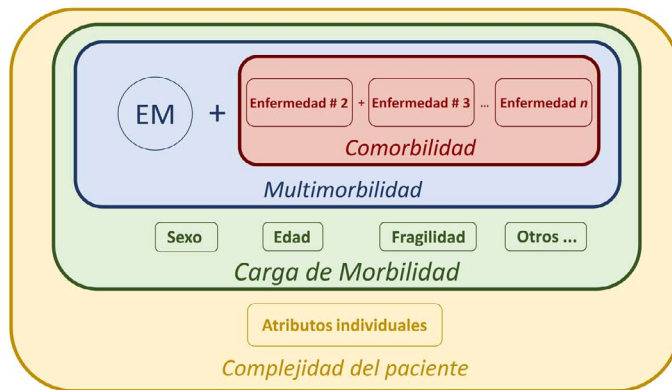
E-mail:

scardenas@cem-cat.org

Conflictos de interés:

S.C.R. es becario ECTRIMS *clinical fellowship* y ha recibido compensaciones por charlas, soporte para participación en conferencias científicas y ha participado en consejos asesores con Novartis, Sanofi-Genzyme, Roche y Abbott. S.O.R. ha recibido compensaciones por charlas y ha participado en consejos asesores para Biogen-Idec, Roche y MSD, y ha recibido soporte para investigación por parte de Novartis. X.M. ha recibido compensaciones por charlas y gastos de viaje para participación en reuniones científicas y ha sido miembro de comités directivos de ensayos clínicos y ha participado en consejos asesores con Actelion, Amiral, Bayer, Biogen, Celgene, Genzyme, Hoffmann-La Roche, Novartis, Oryzon Genomics, Sanofi-Genzyme y Teva Pharmaceuticals. M.T. ha recibido compensaciones por charlas y ha participado en consejos asesores para Almirall, Bayer Schering Pharma, Biogen-Idec, Genzyme, Merck-Serono, Novartis, Roche, Sanofi-Aventis, Viela Bio y Teva Pharmaceuticals. M.T. es coeditora de *Multiple Sclerosis Journal*.

Figura 1. Conceptos de comorbilidad, multimorbilidad y carga de morbilidad. Las comorbilidades son cualquier enfermedad adicional a la enfermedad de estudio, y la combinación de todas ellas corresponde a la multimorbilidad. De la suma de ésta con diversos factores biológicos propios del paciente resulta la carga de morbilidad. Adaptado de [4].



aparición de brotes de déficit neurológico focal que pueden tener recuperación completa o incompleta. Algunos pacientes tienden a acumular discapacidad de manera lentamente progresiva tras haber pasado por una fase de brotes. Un porcentaje reducido de pacientes (10-15%) desarrolla una enfermedad progresiva desde su inicio [13]. La prevalencia de la EM varía en función de la latitud, y es mayor en países más alejados del ecuador. En España, oscila entre 47 y 184 casos por cada 100.000 habitantes, con incidencias de 2,8 a 5,5 casos por cada 100.000 habitantes por año [14].

Como cualquier enfermedad crónica, la EM puede aparecer en pacientes que tienen otras enfermedades, y éstas, a su vez, en los pacientes con EM. Las comorbilidades tienen un impacto importante en la historia natural y el cuidado de la EM.

Comorbilidades en la esclerosis múltiple

Frecuencia

Se ha establecido que las comorbilidades más frecuentes en pacientes con EM son los trastornos de ansiedad y depresión (21,9% y 23,7%, respectivamente), seguidos de la hipertensión arterial (18,6%), dislipidemia (10,9%) y enfermedad pulmonar crónica (10%) [15]. Las comorbilidades autoinmunitarias se han descrito en alrededor del 6% de los pacientes con EM [16]. La presencia de comorbilidades se ha asociado, además de con la edad, con factores socioculturales, como el nivel de estudios y el poder adquisitivo [17]. En España, la información sobre comorbilidad en pacientes con EM es escasa. En un estudio poblacional retrospectivo, Sicras-Mainar et al [18] investigaron la presencia de comorbilidades, con especial énfasis en el síndrome metabólico, en población ambulatoria en las comunidades autónomas de Asturias y Cataluña. Estudiaron a 222 pacientes con EM, en los que encontraron que las comorbilidades más frecuentes eran depresión (32,4%), dislipidemia (31,1%), hipertensión (23%) y obesidad (22,5%). Con respecto a los factores de riesgo cardiovasculares, determinaron que al menos uno de ellos estaba presente en el 15% de los pacientes estudiados, y que el 30% de los pacientes satisfacían los criterios de síndrome metabólico (su prevalencia era mayor que en la población general española) [19]. La prevalencia de estos factores de riesgo en pacientes con EM parece mostrar una tendencia en aumento [20].

La frecuencia y el tipo de las comorbilidades varían según el momento evolutivo de la EM, la edad

Aceptado tras revisión externa:
09.03.20.

Cómo citar este artículo:
Cárdenas-Robledo S, Otero-Romero S, Montalban X, Tintoré M. Prevalencia e impacto de las comorbilidades en pacientes con esclerosis múltiple. Rev Neurol 2020; 71: 151-8. doi: 10.33588/rn.7104.2020095.

© 2020 Revista de Neurología

El impacto de las comorbilidades se ha estudiado ampliamente en el área de la atención primaria y en la práctica especializada, sobre todo en relación con enfermedades graves, como las cardiovasculares y el cáncer. La comorbilidad se puede estudiar esencialmente desde dos perspectivas. Por un lado, desde un punto de vista descriptivo, expresando la ocurrencia de otras enfermedades específicas en personas con la enfermedad en estudio. Esto se puede determinar como la suma de comorbilidades presentes en un individuo, o en forma de índices que combinan el número y la gravedad de las enfermedades [10]. De estos últimos, el más conocido es el índice de Charlson [11], que le da una puntuación a cada enfermedad en relación con el riesgo de mortalidad que condiciona. Por otro lado, la comorbilidad se puede estudiar desde el punto de vista del impacto que produce en el pronóstico de la enfermedad principal. En este caso, los desenlaces que se estudian son muy variados y dependen de la importancia que tienen para el seguimiento de la enfermedad índice. Así, es común que se estudie la mortalidad como desenlace de enfermedades como el cáncer y en la atención hospitalaria, y la calidad de vida, el estado funcional y la utilización de recursos en enfermedades crónicas y áreas de la atención primaria [10].

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central que da lugar a la aparición de lesiones desmielinizantes asociadas a un grado variable de neurodegeneración [12]. Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por la

y el sexo del paciente. Ya en el momento del inicio sintomático de la enfermedad, que suele ser entre los 20-40 años, el 24% de los pacientes presenta al menos una comorbilidad física; el 12%, dos o más comorbilidades, y el 8,4% tiene una comorbilidad psiquiátrica según datos del registro del North American Research Committee on Multiple Sclerosis [21]. En el momento del diagnóstico de EM, la proporción de pacientes con al menos una comorbilidad es mayor en los pacientes que en los controles sanos [22]; lo mismo ocurre con la carga de comorbilidad medida con el índice de Charlson. En los pacientes mayores, con una duración media de la enfermedad de 16 años, el 77,1% notificó tener al menos una comorbilidad; el 23,3%, dos comorbilidades, y el 33,8%, tres o más [17].

El perfil de comorbilidades varía dependiendo del sexo de los pacientes. En un estudio poblacional canadiense [23] se encontró que en el momento del diagnóstico de EM, las comorbilidades psiquiátricas y la fibromialgia eran más frecuentes en las mujeres, mientras que las enfermedades cardiovasculares (como hipertensión, diabetes, dislipidemia y enfermedad cardíaca) fueron más frecuentes en los hombres. En el seguimiento a largo plazo, la incidencia de diabetes, hiperlipidemia y enfermedad coronaria (pero no la de hipertensión arterial) difiere entre los sexos, y es menor en las mujeres que en los hombres; para ambos sexos aumenta con la edad de los pacientes, especialmente después de los 60 años [24]. En la tabla se resume la frecuencia descrita de algunas comorbilidades seleccionadas en poblaciones con EM.

Impacto en la historia natural de la esclerosis múltiple

El impacto de las comorbilidades en la historia natural de la EM y su pronóstico a largo plazo puede medirse en diferentes momentos. Asimismo, esta influencia puede cambiar a lo largo del tiempo, en la medida en que se suman comorbilidades que aparecen con mayor frecuencia en edades más avanzadas (Fig. 2).

En el inicio clínico y en el momento del diagnóstico

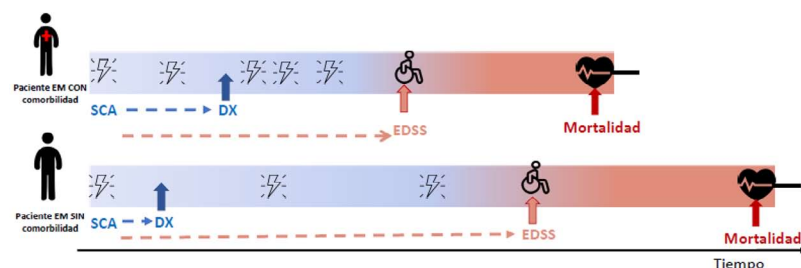
En pacientes con comorbilidades preexistentes, la edad de inicio fue más tardía (en promedio, tres años más en los pacientes con al menos una comorbilidad), según datos del registro danés de EM [49] que relacionó la información de los pacientes con EM con datos de registros nacionales de otras patologías y prescripciones. En población norteamericana, también se encontró que el número de comorbilidades se incrementaba conforme aumenta-

Tabla. Prevalencia de comorbilidades específicas en pacientes con esclerosis múltiple, con estimaciones derivadas de estudios poblacionales.

		Prevalencia	Fuente
Comorbilidades cardiovasculares	Hipertensión arterial	16-21%	[20,25]
	Dislipidemia	~11%	[20,25,26]
	Diabetes mellitus de tipo II	~8,5%	[25]
	Enfermedad coronaria	~2,5%	[20,25,26]
	Enfermedad cerebrovascular	0,4-6,2%	[25,26]
Comorbilidades gastrointestinales	Enfermedad inflamatoria intestinal	~3%	[27]
	Enfermedad celíaca	~11%	[28]
Comorbilidades pulmonares	Asma	~7,5%	[25,29,30]
	Enfermedad pulmonar crónica	~10%	[25,29,30]
Comorbilidades autoinmunitarias	Diabetes mellitus de tipo I	~1,6%	[25,31-33]
	Lupus eritematoso sistémico	0,4-3%	[25,34]
	Psoriasis	~7,7%	[31]
	Artritis reumatoide	~2,9%	[25,31]
	Vitiligo	~0,1%	[34]
Comorbilidades endocrinas	Enfermedad tiroidea	~6%	[35,36]
Cáncer	Mama	~2%	[36]
	Estómago	~0,02%	[37]
	Colorrectal	~0,17%	[37]
	Cérvix	~0,02%	[36]
	Pulmón	~0,5%	[36]
	Cualquier cáncer	~2,2%	[25,26,36,38,39]
Comorbilidades neurológicas	Epilepsia	~3,1%	[26,40,41]
Comorbilidades psiquiátricas	Ansiedad	~22%	[42-46]
	Depresión	~24%	[25,43-47]
	Trastornos psicóticos	~4,3%	[25,48]

ba la edad de inicio, con excepción de las comorbilidades gastrointestinales y psiquiátricas [21]. La forma de presentación se ha asociado con la presencia de comorbilidades, que en el registro danés

Figura 2. Representación esquemática de pacientes con esclerosis múltiple, que tienen comorbilidades y no las tienen. En los pacientes con comorbilidades, el diagnóstico (Dx) es más tardío, la tasa de brotes y de acumulación de discapacidad (EDSS) es más alta y la supervivencia es menor que en los pacientes sin comorbilidades. SCA: síndrome clínico aislado.



aumentaron la probabilidad de hacerlo de forma primaria progresiva en cerca del 40% en relación con los pacientes sin comorbilidades [49]. Sin embargo, estos resultados son contradictorios con el registro norteamericano, en el que se encontró que, por cada comorbilidad, la probabilidad de comenzar con un curso en brotes aumentó en un 22% [21].

Las comorbilidades afectan al tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas a la confirmación del diagnóstico. Esto ocurre para todos los grupos de comorbilidades (autoinmunitarias, vasculares, gastrointestinales, mentales, musculoesqueléticas y visuales), especialmente en menores de 25 años [50]. En este grupo de edad, la diferencia en el retraso diagnóstico entre los pacientes con comorbilidades y sin ellas llegó a ser hasta de 10 años en promedio. En pacientes mayores de 40 años, la diferencia no resultó ser tan marcada, pero puede llegar a ser de dos años de media. Los pacientes obesos, los fumadores y los exfumadores tenían un retraso ligeramente mayor en la confirmación del diagnóstico. Según datos del registro danés [49], la presencia de cáncer, enfermedad cerebrovascular y cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica y diabetes precediendo el inicio de los síntomas de EM aumentó la probabilidad hasta en seis veces de un diagnóstico tardío (más de 10 años después del inicio).

Finalmente, las comorbilidades pueden también influir en el estado de discapacidad en el momento del diagnóstico. En el registro del North American Research Committee on Multiple Sclerosis [50] se encontró que, por cualquier comorbilidad física, la probabilidad de padecer discapacidad moderada en el momento del diagnóstico –con una puntuación en la Expanded Disability Status Scale (EDSS) entre 4 y 5,5– aumentó en el 50%, ajustada por edad y

retraso diagnóstico. Cada comorbilidad adicional a la EM aumentó la probabilidad de tener discapacidad moderada y grave en el 13% y 18%, respectivamente. Tras ajustar por el retraso en el diagnóstico, las comorbilidades musculoesqueléticas y mentales confirieron cerca del 50% de probabilidad adicional de tener una puntuación en la EDSS mayor de 6.

En el curso clínico

Las comorbilidades pueden tener un impacto en la tasa de brotes y la acumulación de discapacidad. En un estudio de cohortes prospectivo realizado en Canadá [51], se siguieron 885 pacientes con EM durante un período de dos años, y se encontró que la presencia de comorbilidades en el inicio del seguimiento se asociaba con un mayor riesgo de aparición de brotes. La presencia de tres o más comorbilidades aumentó el riesgo de brotes en un 45%, tras ajustar por variables basales. La migraña y la hiperlipidemia por sí solas aumentaron el riesgo de brotes en el 38% y 67%, respectivamente. Otro estudio prospectivo realizado en Australia [52] evaluó a 149 pacientes con EM remitente recurrente con un seguimiento de tres años, y encontró que la presencia de anemia y de artritis reumatoide duplicó y casi cuadruplicó, respectivamente, el riesgo de brotes. También se ha establecido que la carga de morbilidad medida con el índice de Charlson influye en el riesgo de brotes, aumentándolo en un 30-50% según la puntuación obtenida [53].

Diversos estudios han investigado la influencia de las comorbilidades en la discapacidad acumulada. Se ha establecido por cada comorbilidad existente que la puntuación en la EDSS se incrementa en promedio en 0,18 puntos, y que la presencia de cardiopatía isquémica y de epilepsia están asociadas con una mayor discapacidad acumulada, según datos de una cohorte canadiense de más de 3.000 pacientes seguidos durante una media de ocho años [54]. Los trastornos psiquiátricos, y específicamente los del ánimo (trastornos depresivos, de ansiedad y bipolar) se han asociado de manera independiente con puntuaciones elevadas de la EDSS [47]. La presencia de otras enfermedades cardiovasculares, como diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y enfermedad vascular, también se ha asociado con un riesgo mayor de alcanzar diferentes grados de discapacidad [55]. Por cada una de estas comorbilidades presentes en el momento del diagnóstico, el riesgo de alcanzar una puntuación de 4 en la EDSS aumentó en un 50%, y los pacientes que tenían una o más de dichas comorbilidades en el momento del diagnóstico alcanzaron los diferentes grados de discapacidad en promedio seis años más

pronto que los que no las tenían. Dichos efectos se mantuvieron incluso cuando las comorbilidades aparecieron después del inicio de la EM, y se encontró que, excepto para la enfermedad cardíaca, cada una de las comorbilidades confirió de manera independiente un riesgo aproximadamente un 30% mayor de discapacidad acumulada. Estos datos son consistentes con los notificados en España, donde se ha encontrado que los pacientes con discapacidad grave tienen en promedio más comorbilidades y un índice de Charlson mayor que los que tienen discapacidad leve o moderada [18].

Las hospitalizaciones también han mostrado influir en la progresión de la discapacidad. Por cada ingreso hospitalario de causa no obstétrica (independientemente de que fuera por causa de la EM), la EDSS aumentó una media de 0,23 puntos, según resultados de un estudio poblacional canadiense [56]. Este aumento en la EDSS equivale a la progresión que alcanzaron los pacientes que no tuvieron ingresos hospitalarios durante el transcurso de dos años y medio. Esto cobra relevancia porque los pacientes con EM tienen un 50% más de probabilidad de hospitalización que la población general (emparejada por edad y sexo), y este riesgo se duplica en caso de pacientes con EM que presentan una comorbilidad asociada [57].

Impacto en la mortalidad

La mortalidad es mayor en pacientes con EM en comparación con las personas sanas [58], y la presencia de comorbilidades puede aumentar este riesgo. Un estudio poblacional inglés [22] investigó la mortalidad en pacientes con EM, dependiendo de su carga de comorbilidad medida con el índice de Charlson. Se encontró que el riesgo acumulado de muerte por cualquier causa al cabo de cinco años en pacientes con puntuaciones de 0, 1 y ≥ 2 fue del 3,67%, 8,22% y 12,45%, respectivamente. La tasa de mortalidad en pacientes con EM aumenta también dependiendo de la presencia de comorbilidades puntuales, específicamente cardiopatía isquémica, comorbilidades psiquiátricas, diabetes, cáncer y enfermedad pulmonar crónica [49,58,59].

Impacto en la calidad de vida

La EM puede afectar a la calidad de vida de las personas que la padecen, y lo hace en mayor medida que otras enfermedades crónicas. A este fenómeno se puede sumar el efecto de las comorbilidades, pero este aspecto se ha estudiado muy poco. Se conoce que la presencia de al menos una condición adicional a la EM se asocia con puntuaciones me-

nores de calidad de vida en el ámbito físico, independientemente de la edad, el nivel socioeconómico, el nivel de discapacidad y el tratamiento modificador de la EM, y hay una relación directa de este impacto con la cantidad de comorbilidades descritas [60]. Con respecto a las comorbilidades específicas, se ha visto que todas pueden tener un efecto leve, pero independiente, en las puntuaciones de calidad de vida, particularmente la presencia de hipertensión arterial, artritis, síndrome de fatiga crónica, depresión, fibromialgia, enfermedad cardíaca y migraña [60-62]. En el ámbito mental de la calidad de vida, se ha encontrado un efecto deletéreo de la fibromialgia, el síndrome del intestino irritable y, como es previsible, las comorbilidades mentales [60]. Adicionalmente al detrimento directo en la calidad de vida, las comorbilidades físicas pueden hacerlo indirectamente al contribuir a la presencia de síntomas depresivos y ansiosos, fatiga y discapacidad [63,64], y al influir en el ingreso económico y en el estado marital [65].

Impacto en el cuidado

En la medida en que la carga de morbilidad de cualquier paciente aumenta, su cuidado se hace cada vez más complejo. Así, la presencia de comorbilidades puede condicionar el proceso terapéutico del paciente en aspectos como la elección del fármaco, el grado de cumplimiento terapéutico, la necesidad de actividades de seguimiento y la utilización de recursos en salud. En el caso particular de la EM, existe escasa información sobre la influencia de las comorbilidades en decisiones de este tipo. Sin embargo, se sabe que por cada condición adicional a la EM en el momento del diagnóstico, la probabilidad de iniciar un tratamiento modificador de la enfermedad disminuyó en un 10% y 42% al cabo de uno y cinco años, respectivamente [66]. Las comorbilidades que se asociaron con el 'no inicio del tratamiento' fueron la cardiopatía isquémica y la ansiedad. Por el contrario, los pacientes con depresión tuvieron un 13% más de probabilidad de iniciar tratamiento.

La presencia de comorbilidades debe tenerse en cuenta para la elección entre los distintos fármacos modificadores del curso de la enfermedad [67,68]. Por ejemplo, la presencia de enfermedad cardíaca o retinopatía puede limitar el uso del fingolimod, y la hipertensión arterial lo puede hacer con la teriflunomida. Además, debe tenerse en cuenta el riesgo de que el tratamiento con un fármaco específico desencadene complicaciones que pueden tornarse crónicas, como puede suceder con las diversas condiciones autoinmunitarias que se han reportado tras

el tratamiento con alemtuzumab [69]. Las comorbilidades también influyen en el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes. Los que padecen comorbilidades al inicio del tratamiento tienen un riesgo un 40% mayor de cambiar el fármaco elegido a causa de efectos adversos, principalmente los que reciben interferones [70].

En el ámbito de la utilización de recursos en salud, se ha visto que la carga de morbilidad medida con el índice de Charlson en los pacientes con EM se asocia con el número de visitas a urgencias y una utilización mayor de recursos no relacionados con fármacos modificadores de la enfermedad [53]. También se ha encontrado que la presencia de comorbilidades aumenta la probabilidad de incurrir en polifarmacia (definida como el uso de cinco o más medicamentos simultáneamente), con las consecuencias que esto representa [71].

Conclusiones

La EM es una enfermedad crónica que requiere cuidado constante e integral. Esto incluye la atención de las comorbilidades que pueden influir en varios aspectos de la historia natural de la enfermedad y en el propio cuidado del paciente. Los estudios sobre comorbilidades en la EM han aportado información valiosa, pero existen todavía muchos vacíos en el conocimiento. Se desconoce todavía el impacto que tienen las comorbilidades en la EM temprana, como en el riesgo de conversión de síndrome radiológico aislado a síndrome clínico aislado, o de éste a EM clínicamente definida. Tampoco se conoce el impacto del tratamiento de las comorbilidades en el pronóstico de los pacientes, ya que la mayoría de estudios ha hecho la evaluación de las comorbilidades en una única ocasión, asumiendo que éstas son crónicas y que su estado no cambiará en el futuro. Por lo tanto, se requieren estudios prospectivos que evalúen la forma en que las comorbilidades aparecen y se controlan en los pacientes con EM. Por último, los ensayos clínicos para el desarrollo de nuevos fármacos modificadores deben incluir a pacientes con comorbilidades y evaluar la influencia que éstas tienen en los desenlaces, lo que permitirá la extrapolación de sus resultados a los escenarios de la práctica clínica real [72].

Bibliografía

1. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970; 23: 455-68.
2. Willadsen TG, Bebe A, Køster-Rasmussen R, Jarbøl DE, Guassora AD, Waldorff FB, et al. The role of diseases, risk

- factors and symptoms in the definition of multimorbidity – a systematic review. *Scand J Prim Health Care* 2016; 34: 112-21.
3. Le Reste JY, Nabbe P, Manceau B, Lygidakis C, Doerr C, Lingner H, et al. The European General Practice Research Network presents a comprehensive definition of multimorbidity in family medicine and long term care, following a systematic review of relevant literature. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 319-25.
 4. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med* 2009; 7: 357-63.
 5. Nguyen H, Manolova G, Daskalopoulou C, Vitoratou S, Prince M, Prina AM. Prevalence of multimorbidity in community settings: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Comorbidity* 2019; 9: 2235042X1987093.
 6. Loza E, Jover JA, Rodríguez L, Carmona L. Multimorbidity: prevalence, effect on quality of life and daily functioning, and variation of this effect when one condition is a rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38: 312-9.
 7. Afshar S, Roderick PJ, Kowal P, Dimitrov BD, Hill AG. Multimorbidity and the inequalities of global ageing: a cross-sectional study of 28 countries using the world health surveys. *BMC Public Health* 2015; 15: 1-10.
 8. Garin N, Koyanagi A, Chatterji S, Tyrovolas S, Olaya B, Leonardi M, et al. Global multimorbidity patterns: a cross-sectional, population-based, multi-country study. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2016; 71: 205-14.
 9. Violán C, Foguet-Boreu Q, Hermosilla-Pérez E, Valderas JM, Bolívar B, Fàbregas-Escurriola M, et al. Comparison of the information provided by electronic health records data and a population health survey to estimate prevalence of selected health conditions and multimorbidity. *BMC Public Health* 2013; 13: 251.
 10. Gijzen R, Hoeymans N, Schellevis FG, Ruwaard D, Satariano WA, Van den Bos GAM. Causes and consequences of comorbidity: a review. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 661-74.
 11. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-83.
 12. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502-17.
 13. Kremenutzky M. La historia natural de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2000; 30: 967-72.
 14. Pérez-Carmona N, Fernández-Jover E, Sempere AP. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. *Rev Neurol* 2019; 69: 32-8.
 15. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sørensen PS, Reingold S, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Mult Scler J* 2015; 21: 263-81.
 16. Alemany-Rodríguez MJ, Aladro Y, Amela-Peris R, Pérez-Viéitez MC, Reyes-Yáñez MP, Déniz-Naranjo MC, et al. Enfermedades autoinmunes y esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2005; 40: 594-7.
 17. Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. Comorbidity, socioeconomic status and multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 1091-8.
 18. Sicras-Mainar A, Ruiz-Beato E, Navarro-Artieda R, Maurino J. Comorbidity and metabolic syndrome in patients with multiple sclerosis from Asturias and Catalonia, Spain. *BMC Neurol* 2017; 17: 134.
 19. Guallar-Castillón P, Pérez RE, López-García E, León-Muñoz LM, Aguilera MT, Graciani A, et al. Magnitud y manejo del síndrome metabólico en España en 2008-2010: estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol* 2014; 67: 367-73.
 20. Marrie RA, Yu BN, Leung S, Elliott L, Caetano P, Warren S, et al. Rising prevalence of vascular comorbidities in multiple sclerosis: validation of administrative definitions for diabetes, hypertension, and hyperlipidemia. *Mult Scler J* 2012; 18: 1310-9.
 21. Marrie RA, Horwitz RI, Cutter G, Tyry T, Vollmer T. Association between comorbidity and clinical characteristics of MS. *Acta Neurol Scand* 2011; 124: 135-41.

22. Chou JJ, Kuo CF, Tanasescu R, Tench CR, Tiley CG, Constantinescu CS, et al. Comorbidity in multiple sclerosis: its temporal relationships with disease onset and dose effect on mortality. *Eur J Neurol* 2020; 27: 105-12.
23. Marrie RA, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, Svenson LW, et al. Sex differences in comorbidity at diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 2016; 86: 1279-86.
24. Marrie RA, Fisk J, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, Blanchard J, et al. Differing trends in the incidence of vascular comorbidity in MS and the general population. *Neurol Clin Pract* 2016; 6: 120-8.
25. Kang JH, Chen YH, Lin HC. Comorbidities amongst patients with multiple sclerosis: a population-based controlled study. *Eur J Neurol* 2010; 17: 125-9.
26. Nuyen J, Schellevis FG, Satariano WA, Spreeuwenberg PM, Birkner MD, Van den Bos GAM, et al. Comorbidity was associated with neurologic and psychiatric diseases: a general practice-based controlled study. *J Clin Epidemiol* 2006; 59: 1274-84.
27. Barcellos LF, Kamdar BB, Ramsay PP, DeLoa C, Lincoln RR, Caillier S, et al. Clustering of autoimmune diseases in families with a high-risk for multiple sclerosis: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 924-31.
28. Rodrigo L, Hernández-Lahoz C, Fuentes D, Álvarez N, López-Vázquez A, González S. Prevalence of celiac disease in multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2011; 11: 31.
29. Tremlett HL. Asthma and multiple sclerosis: an inverse association in a case-control general practice population. *QJM* 2002; 95: 753-6.
30. Ponsonby AL, Dwyer T, Van der Mei I, Kemp A, Blizzard L, Taylor B, et al. Asthma onset prior to multiple sclerosis and the contribution of sibling exposure in early life. *Clin Exp Immunol* 2006; 146: 463-70.
31. Midgard R, Grønning M, Riise T, Kvåle G, Nyland H. Multiple sclerosis and chronic inflammatory diseases – a case-control study. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 322-8.
32. Marrosu MG, Motzo C, Murru R, Lampis R, Costa G, Zavattari P, et al. The co-inheritance of type 1 diabetes and multiple sclerosis in Sardinia cannot be explained by genotype variation in the HLA region alone. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 2919-24.
33. Wertman E, Zilber N, Abramsky O. An association between multiple sclerosis and type I diabetes mellitus. *J Neurol* 1992; 239: 43-5.
34. Langer-Gould A, Albers KB, Van den Eeden SK, Nelson LM. Autoimmune diseases prior to the diagnosis of multiple sclerosis: a population-based case-control study. *Mult Scler* 2010; 16: 855-61.
35. Marrie RA, Yu BN, Leung S, Elliott L, Warren S, Wolfson C, et al. The incidence and prevalence of thyroid disease do not differ in the multiple sclerosis and general populations: a validation study using administrative data. *Neuroepidemiology* 2012; 39: 135-42.
36. Wynn DR, Rodríguez M, O'Fallon WM, Kurland LT. A reappraisal of the epidemiology of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1990; 40: 780-6.
37. Bloomgren G, Sperling B, Cushing K, Wenten M. Assessment of malignancy risk in patients with multiple sclerosis treated with intramuscular interferon beta-1a: retrospective evaluation using a health insurance claims database and postmarketing surveillance data. *Ther Clin Risk Manag* 2012; 8: 313-21.
38. Palo J, Duchesne J, Wikström J. Malignant diseases among patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 1977; 216: 217-22.
39. Lebrun C, Vermersch P, Brassat D, Defer G, Rumbach L, Clavelou P, et al. Cancer and multiple sclerosis in the era of disease-modifying treatments. *J Neurol* 2011; 258: 1304-11.
40. Brichetto G, Uccelli MM, Mancardi GL, Solaro C. Symptomatic medication use in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9: 458-60.
41. Catenoux H, Marignier R, Ritleng C, Dufour M, Manguière F, Confavreux C, et al. Multiple sclerosis and epileptic seizures. *Mult Scler J* 2011; 17: 96-102.
42. Dahl OP, Stordal E, Lydersen S, Midgard R. Anxiety and depression in multiple sclerosis. A comparative population-based study in Nord-Trøndelag County, Norway. *Mult Scler* 2009; 15: 1495-501.
43. Demakis GJ, Buchanan R, Dewald L. A longitudinal study of cognition in nursing home residents with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil* 2009; 31: 1734-41.
44. Marrie RA, Fisk JD, Yu BN, Leung S, Elliott L, Caetano P, et al. Mental comorbidity and multiple sclerosis: validating administrative data to support population-based surveillance. *BMC Neurol* 2013; 13: 16.
45. Poder K, Ghatavi K, Fisk JD, Campbell TL, Kisely S, Sarty J, et al. Social anxiety in a multiple sclerosis clinic population. *Mult Scler* 2009; 15: 393-8.
46. Wood B, Van der Mei IAF, Ponsonby AL, Pittas F, Quinn S, Dwyer T, et al. Prevalence and concurrence of anxiety, depression and fatigue over time in multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2013; 19: 217-24.
47. McKay KA, Tremlett H, Fisk JD, Zhang T, Patten SB, Kastrukoff L, et al. Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2018; 90: e1316-23.
48. Patten SB, Svenson LW, Metz LM. Psychotic disorders in MS: population-based evidence of an association. *Neurology* 2005; 65: 1123-5.
49. Thormann A, Sørensen PS, Koch-Henriksen N, Laursen B, Magyari M. Comorbidity in multiple sclerosis is associated with diagnostic delays and increased mortality. *Neurology* 2017; 89: 1668-75.
50. Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. Comorbidity delays diagnosis and increases disability at diagnosis in MS. *Neurology* 2009; 72: 117-24.
51. Kowalec K, McKay KA, Patten SB, Fisk JD, Evans C, Tremlett H, et al. Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis. *Neurology* 2017; 89: 2455-61.
52. Tettey P, Siejka D, Simpson S, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby AL, et al. Frequency of comorbidities and their association with clinical disability and relapse in multiple sclerosis. *Neuro-epidemiology* 2016; 46: 106-13.
53. Burks J, Marshall TS, Ye X. Adherence to disease-modifying therapies and its impact on relapse, health resource utilization, and costs among patients with multiple sclerosis. *Clin Outcomes Res* 2017; 9: 251-60.
54. Zhang T, Tremlett H, Zhu F, Kingwell E, Fisk JD, Bhan V, et al. Effects of physical comorbidities on disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2018; 90: e419-27.
55. Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74: 1041-7.
56. Garland A, Metz LM, Bernstein CN, Peschken CA, Hitchon CA, Marrie RA. Hospitalization is associated with subsequent disability in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 14: 23-8.
57. Marrie RA, Elliott L, Marriott J, Cossoy M, Tennakoon A, Yu N. Comorbidity increases the risk of hospitalizations in multiple sclerosis. *Neurology* 2015; 84: 350-8.
58. Manouchehrinia A, Tanasescu R, Tench CR, Constantinescu CS. Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 324-31.
59. Marrie RA, Elliott L, Marriott J, Cossoy M, Blanchard J, Leung S, et al. Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology* 2015; 85: 240-7.
60. Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, Tyry T. Cumulative impact of comorbidity on quality of life in MS. *Acta Neurol Scand* 2012; 125: 180-6.
61. Villani V, Prosperini L, Pozzilli C, Salvetti M, Sette G. Quality of life of multiple sclerosis patients with comorbid migraine. *Neurol Sci* 2011; 32: 149-51.
62. Warren SA, Turpin KVL, Pohar SL, Jones CA, Warren KG. Comorbidity and health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2009; 11: 6-16.
63. Berrigan LI, Fisk JD, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: direct and indirect effects of comorbidity. *Neurology* 2016; 86: 1417-24.

64. Fiest KM, Fisk JD, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, et al. Fatigue and comorbidities in multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2016; 18: 96-104.
65. Thormann A, Sørensen PS, Koch-Henriksen N, Thygesen LC, Laursen B, Magyari M. Chronic comorbidity in multiple sclerosis is associated with lower incomes and dissolved intimate relationships. *Eur J Neurol* 2017; 24: 825-34.
66. Zhang T, Tremlett H, Leung S, Zhu F, Kingwell E, Fisk JD, et al. Examining the effects of comorbidities on disease-modifying therapy use in multiple sclerosis. *Neurology* 2016; 86: 1287-95.
67. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2018; 25: 215-37.
68. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology* 2018; 90: 777-88.
69. Havrdova E, Cohen JA, Horakova D, Kovarova I, Meluzinova E. Understanding the positive benefit: risk profile of alemtuzumab in relapsing multiple sclerosis: perspectives from the alemtuzumab clinical development program. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13: 1423-37.
70. Laroni A, Signori A, Maniscalco GT, Lanzillo R, Russo CV, et al. Assessing association of comorbidities with treatment choice and persistence in MS. *Neurology* 2017; 89: 2222-9.
71. Frahm N, Hecker M, Zettl UK. Polypharmacy in patients with multiple sclerosis: a gender-specific analysis. *Biol Sex Differ* 2019; 10: 27.
72. Marrie RA, Miller A, Sormani MP, Thompson A, Waubant E, Trojano M, et al. The challenge of comorbidity in clinical trials for multiple sclerosis. *Neurology* 2016; 86: 1437-45.

Prevalence and impact of comorbidities in patients with multiple sclerosis

Introduction. Multiple sclerosis is a chronic, inflammatory and degenerative disease of the central nervous system. In most cases it is characterised by the recurring focal neurological deficit, which may become progressive over time. Given the chronic nature of the disease, patients may present with additional diseases (comorbidities), which affect the natural history of the disease and its treatment in different ways.

Aim. To summarise the available evidence regarding the influence of comorbidities on the natural history of multiple sclerosis.

Development. Patients with multiple sclerosis are at greater risk than the general population of developing both acute and chronic comorbidities. It has been shown that comorbidities can delay the diagnosis of multiple sclerosis after clinical onset, increase the rates of relapses and of accumulation of disability. Comorbidities also influence aspects of the choice of treatment and therapy adherence. Finally, comorbidities also increase the mortality rate and reduce the quality of life of patients with multiple sclerosis.

Conclusions. Screening, diagnosis and treatment of comorbidities are a key aspect of caring for patients with multiple sclerosis to improve their long-term prognosis in terms of disability, quality of life and mortality.

Key words. Burden of disease. Comorbidity. Disability. Multimorbidity. Multiple sclerosis. Natural history.