

CAPÍTULO 10

ESCLEROSIS MÚLTIPLE: LA EXPERIENCIA PANAMEÑA. NECESIDAD DE UNA PROPUESTA LATINOAMERICANA

FERNANDO GRACIA G., BLAS ARMIÉN Y LOYD MARCHENA

ANTECEDENTES

En Panamá, durante los estudios del Virus Linfotrópico Humano de Células T tipo I/II (HTLV-III) realizados entre 1984 y 1998 se hizo necesario, dentro del diagnóstico diferencial de la Mielopatía asociada al HTLV-III o Paraparesia Espástica Tropical (MAH/PET), descartar la Esclerosis Múltiple (EM)^{1,2}. Durante esta investigación nos percatamos de la poca información disponible en Panamá sobre esta patología en los aspectos clínicos y epidemiológicos.

El IV Simposium Europeo de la Fundación Charcot, realizado en Niza, Francia en 1998, tuvo como tema principal la promoción, organización y creación de bases de datos de EM en los diferentes países, con el objetivo de caracterizar esta enfermedad en un contexto mundial. Para esta época la información epidemiológica de la EM disponible provenía, principalmente, de los países desarrollados y las mayores prevalencias se registraban en aquellos que se localizaban por arriba de los 42° de latitud norte, superando los 30 casos por 100.000 habitantes y afectando, predominantemente, a caucásicos y mujeres. En contraste, en los países de la región tropical se estimaba que la prevalencia de EM era menor a 5 casos por 100.000 habitantes³.

En 1999, luego de la creación del Comité Latinoamericano para la

Investigación de la EM (LACTRIMS) y siendo uno de sus principales objetivos promover los estudios epidemiológicos en esta región, surge el interés de los neurólogos miembros de la Sociedad Panameña de Neurocirugía y Neurología de formar un grupo de investigación, para conocer la situación de esta enfermedad en Panamá.

EXPERIENCIA PANAMEÑA

ASPECTOS METODOLÓGICOS

En el año 2000 se conformó un grupo multidisciplinario para la investigación de la EM, constituidos por las especialidades de neurología (9 de los 11 neurólogos de adultos acreditados y certificados de la República de Panamá), epidemiología (2) e inmunopatología (1). Los neurólogos pediatras fueron invitados a participar, pero durante el período en que se desarrolló el estudio no se captaron pacientes pediátricos de acuerdo a los criterios establecidos.

Se realizaron reuniones periódicas para establecer la metodología, considerando los aspectos logísticos, factibilidad del estudio, distribución geográfica y sistema de provisión de atención de salud. En Panamá, el sistema de salud provee el servicio de manera pública a través de la Seguridad Social (trabajadores y sus familiares) y del Ministerio de Salud (resto

de la población) así como de forma privada (clínicas y hospitales), por lo que es importante señalar que a excepción de uno, todos los neurólogos que conforman el equipo participan en ambos sistemas. Los profesionales de epidemiología e inmunopatología prestan servicios especializados en el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud (ICGES). Teniendo esto en consideración se elaboró un protocolo para realizar un "Registro Nacional de Pacientes con Esclerosis Múltiple de la República de Panamá".

El ICGES, que pertenece al sistema público, participó en la elaboración del protocolo, manual de procedimientos, supervisión, construcción, manejo y análisis de la base de datos. Además implementó la prueba diagnóstica de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo (LCR), ya que el país no disponía de esta tecnología.

El objetivo del estudio fue construir una base de datos que permitiera describir la situación de esta enfermedad y de acuerdo a los resultados, establecer un sistema de vigilancia, proporcionar las evidencias a las autoridades de salud para la toma de decisiones y generar nuevas hipótesis de trabajo para diseñar futuras investigaciones. En este contexto se diseñó un estudio transversal descriptivo que abarcó un periodo de 15 años, 10 años retrospectivo (1990-1999) y prospectivo 5 años (2000-2005).

Para obtener la información se elaboró un instrumento que incluyó variables de interés demográfico, antecedentes familiares y personales, cuadro clínico, grado de discapacidad^{4,5}, estudios diagnósticos (bandas oligoclonales en LCR, Resonancia Magnética (RM) y potenciales evocados), diagnóstico diferencial de otras enfermedades (HIV, HTLV, neurosífilis, colagenopatías, trombofilia, entre otros), clasificación y tratamiento. La información

fue colectada de los expedientes clínicos de los pacientes y los que así lo requirieron, se completaron durante las visitas de control, previo consentimiento escrito aprobado por el Comité Nacional de Bioética de la Investigación de Panamá, respetándose la confidencialidad de la información.

La aplicación de dicho instrumento implicó la confección de un manual de procedimiento de llenado, reuniones de validación del formulario, estandarización de definiciones, sobre todo en la aplicación de la Escala de Discapacidad Ampliada de Kurtzke (EDSS)⁶, los criterios de Poser y colaboradores⁷ y con particular énfasis en los recién elaborados criterios de McDonald y colaboradores⁸. Luego de esto se realizó el entrenamiento de los neurólogos participantes del estudio, responsables de consignar la información en el formulario; subsanando cualquier duda antes y durante la implementación del estudio.

El criterio de inclusión consistió en la verificación del diagnóstico de EM exclusivamente por neurólogos y en casos de diagnósticos dudosos se sometió a la evaluación de un comité conformado por miembros del grupo de investigación. Una vez obtenida la información en los formularios se procedió a verificar, codificar y captar los datos en una estructura construida en EPI INFO 6.04b (2000), que contaba con los controles para evitar duplicación de registros (comparación de nombres, número de identificación personal y fecha de nacimiento).

Para el análisis estadístico se usaron los programas EPI-INFO 6.04b y el S-PLUS, con los que realizamos comparaciones de proporciones, t-Student, test X^2 , test exacto de Fisher y se consideró a toda variable como estadísticamente significativa aquella cuyo p-valor fue igual o menor a 0.05. Luego de la validación y limpieza de la base de datos, el análisis de la infor-

mación obtenida a través del instrumento incluyó a todos los pacientes captados y verificación de los que habían fallecido. Esto permitió estimar la prevalencia, incidencia, frecuencia por género, distribución geográfica, relación familiar, grupos étnicos, escolaridad, edad de la primera crisis, manifestaciones clínicas, historia natural de enfermedad, clasificación-tipo de EM y tratamiento. También se determinó el periodo de incorporación de la tecnología en el diagnóstico, la disponibilidad de los recursos humanos para estimar el tiempo transcurrido entre la primera crisis y su diagnóstico, así como el impacto antes y durante el estudio (Ver instrumento: www.gorgas.gob.pa o en Anexo).

IMPACTO

A) Caracterización de la Enfermedad

La iniciativa de realizar un registro nacional permitió caracterizar la EM en Panamá, siendo esto un hito, ya que se abordó un problema dentro del contexto de las enfermedades degenerativas crónicas neurológicas.

Panamá tiene una población de 3.228.186 habitantes, 2.056.820 de los cuales se encuentran en el grupo entre 15 a 65 años de edad (datos de julio de 2005). Es un país localizado en la zona tropical (7°12'07" y 9°38'46" de Latitud Norte y 77°9'24" y 83°3'7" Longitud Oeste), es decir, que esta por debajo de los 42° de latitud norte sugiriendo que debía ser un país con baja prevalencia de EM. Sin embargo, por ser el mestizaje significativo debido a las múltiples y variadas migraciones acaecidas después del año 1492, nos orientó a pensar que la prevalencia fuese más elevada de lo esperado. De hecho, se pudo constatar que la EM es un problema importante a considerar. La prevalencia

encontrada en este registro fue de 5.2 por 100.000 habitantes, más frecuente en las mujeres y más del 80% de los afectados se distribuyeron entre los grupos caucásicos y mestizos. El cuadro clínico no es diferente al descrito en otras series en donde los trastornos motores y visuales son los más frecuentes durante la primera crisis y afecta principalmente al adulto joven, el cual juega un rol importante como ente productivo del país².

Estos hallazgos apoyan la importancia de los aportes que brindó este estudio en términos de salud pública.

B) Accesibilidad de Atención Neurológica, Diagnóstico y Tratamiento

Resultó ventajoso organizarse para conocer un problema específico de salud dentro de las ciencias neurológicas clínicas, reconocida como de baja prevalencia. Esta intervención produjo unificación de criterios en cuanto a definir qué casos eran compatibles con EM retrospectivamente. Al mismo tiempo permitió detectar nuevos casos aplicando los criterios sugeridos, produciéndose el mejoramiento de captación. Esto se aprecia en los resultados de este estudio, en donde se identificaron entre 9 a 18 casos por año durante el periodo 2000-2004, en comparación con el periodo de 1990-1999 en donde se identificaron entre 4 a 11 pacientes por año.

Estos cambios se debieron al incremento de recurso humano especializado en neurología que se inició a fines de la década de 1970, los estudios neurofisiológicos estuvieron disponibles en el país a partir de 1984, la RM, primero en el sector privado a partir de 1991, brindó el servicio a pacientes de ambos sectores (público y privado) y luego en el sector público desde el 2005. En el ICGES, el análisis del LCR mediante electroforesis de alta resolución

con tinción de plata (EAR-TP) estuvo disponible desde el 2001 y la técnica de iso-electroenfoque con inmunodetección (IEE-ID) a partir del 2005 (Figura 1).

Todos estos eventos favorecieron: a) considerar el diagnóstico como una posibilidad en el país y b) disminuir el tiempo de diagnóstico desde la primera crisis hasta confirmar la enfermedad de 13 a 4 meses durante los periodos de 1990-1999 al 2000-2005 respectivamente¹⁰. Hubo un significativo impacto al incrementar el número de casos y disminuir en tres veces el tiempo para determinar el diagnóstico, permitiendo el tratamiento temprano y adecuado de los pacientes afectados, en las zonas con disponibilidad de recursos humanos y tecnología diagnóstica.

C) Reconocimiento de la Enfermedad

La divulgación de esta información durante y después del periodo de ejecución del estu-

dio fue compartida entre los investigadores, la sociedad, la comunidad científica y las autoridades del sistema de salud, teniendo como efecto: (1) La creación de la Fundación de Esclerosis Múltiple de Panamá "Juan Rodolfo Santini" (FEMPA, 2001) y la Asociación Nacional de Pacientes con EM, Familiares y Amigos (2004), lo cual contribuyó a que los pacientes fueran identificados tempranamente, recibieran terapia de apoyo y fueran referidos a los grupos de neurología para su confirmación. (2) En el año 2001, la seguridad social provee los medicamentos inmunomoduladores (betainterferones) a los pacientes asegurados. (3) A fines de 2005 el grupo de investigación de EM, en conjunto con la Asociación Nacional de Pacientes con EM, Familiares y Amigos, iniciaron un programa a nivel nacional, de educación continua para la comunidad médica y el público en general, brindándoles información epidemiológica, criterios

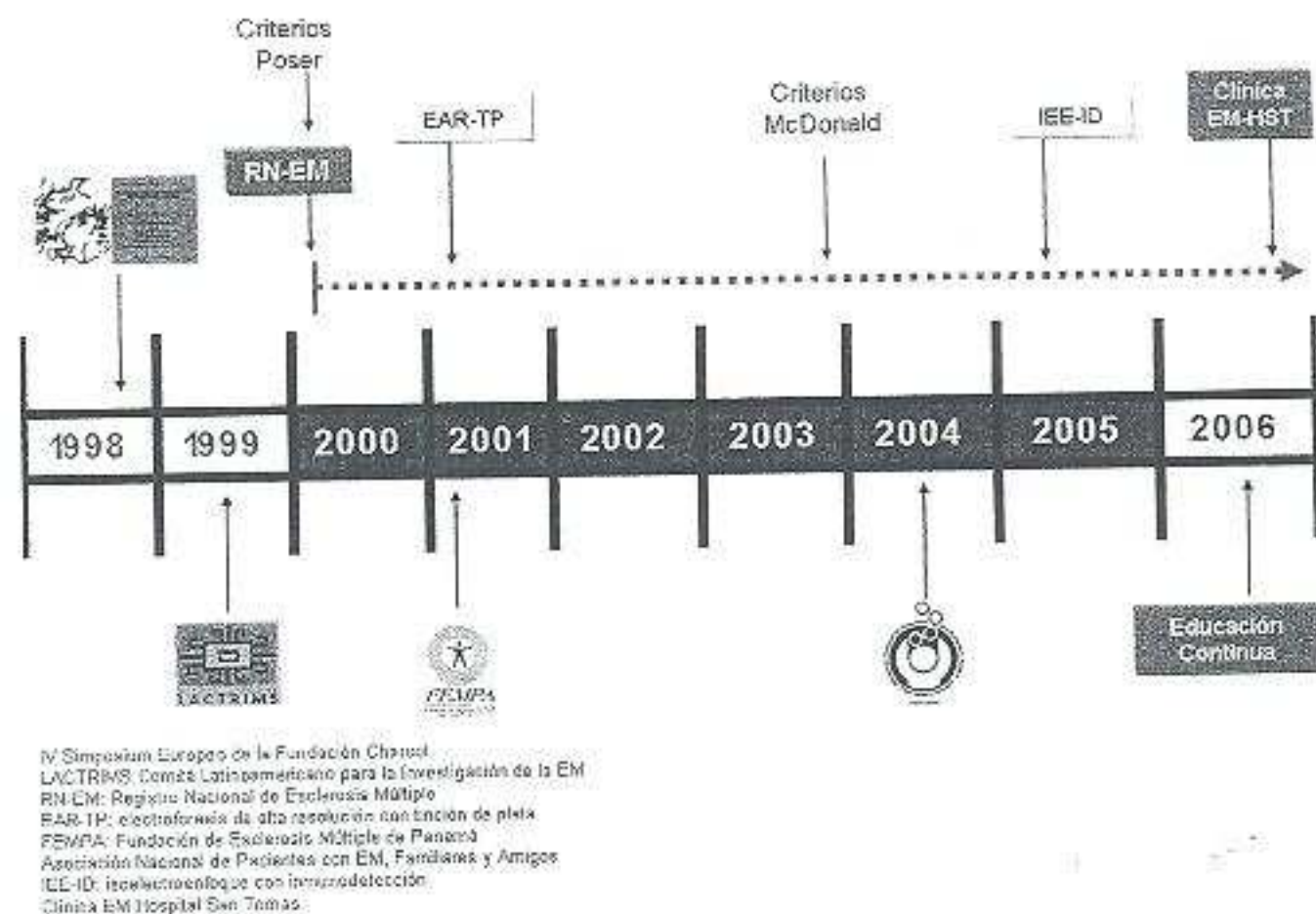


Figura 1. Antecedentes del estudio de la Esclerosis Múltiple en Panamá.

clínicos, conceptos básicos de la EM para su pronta identificación y tratamiento. (4) En diciembre de 2006 el Ministerio de Salud, como la máxima autoridad sanitaria, reconoce que la EM es una enfermedad que impacta a la sociedad panameña, crea y establece la Clínica de EM bajo la responsabilidad de la Sección de Neurología del Hospital Santo Tomás y además compromete una partida anual para suministrar medicamentos (inmunomoduladores) a pacientes con diagnóstico de EM que no tienen la capacidad económica para financiarla ni están cubiertos por la seguridad social panameña.

D) Expectativas

Es importante manifestar que la transferencia de tecnología fue fundamental para la caracterización de esta enfermedad en Panamá y generar información que permitirá elaborar nuevas hipótesis de trabajo para llenar el vacío de conocimiento en aspectos tales como: seguimiento clínico, respuestas a tratamiento, estudios inmunogenéticos, carga de enfermedad y de esta forma disponer de las herramientas necesarias para la toma de decisiones, ya que el propósito es mejorar integralmente la calidad de vida de nuestros pacientes.

CONSIDERACIONES SOBRE LA METODOLOGÍA EMPLEADA

Al margen de la experiencia que obtuvimos durante este estudio, la cual fue productiva y tuvo su efecto de acuerdo a los objetivos establecidos, experimentamos limitaciones y entre éstas podemos mencionar que fue un estudio prolongado que requirió la voluntad y perseverancia de los coordinadores para mantener la motivación dentro del equipo y cumplir con los criterios

establecidos en el protocolo. Posiblemente, lo prolongado del mismo disminuyó en alguna medida su costo-efectividad.

En ausencia de financiamiento directo para realizar esta investigación, el sistema de salud contribuyó de alguna manera al facilitar la información. Sin embargo, la información disponible, en ocasiones, no estaba completa en los expedientes, lo que dificultó el estudio retrospectivo sobre todo en aquellos pacientes cuyo diagnóstico se había realizado más allá de los 10 años.

Sin lugar a dudas debe existir un subregistro y esto lo sugiere el hecho que los diagnósticos realizados se distribuyeron geográficamente en regiones de salud localizadas en la zona centro oeste del país, las cuales disponían del recurso humano (neurólogos) y la tecnología diagnóstica (Figura 2). Las condiciones de pobreza y nivel de escolaridad posiblemente fueron factores que limitaron la captación, toda vez que en nuestro estudio los pacientes identificados fueron, en su mayoría, aquellos con mejor nivel socioeconómico y de escolaridad.

Debido a la transformación epidemiológica que ha sufrido el país en los últimos 40 años, el Ministerio de Salud de Panamá tiene como una de sus preocupaciones el desarrollo de la vigilancia de las enfermedades crónico-degenerativas y realiza esfuerzos orientados al control de las enfermedades más frecuentes como las circulatorias y cancerígenas. La EM no era una condición bien reconocida hasta ahora que, gracias a los resultados de este estudio, ha recibido apoyo oficial para su atención.

ESTUDIOS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN LATINOAMÉRICA

La producción científica sobre la EM en Latinoamérica es escasa y ello se aprecia al

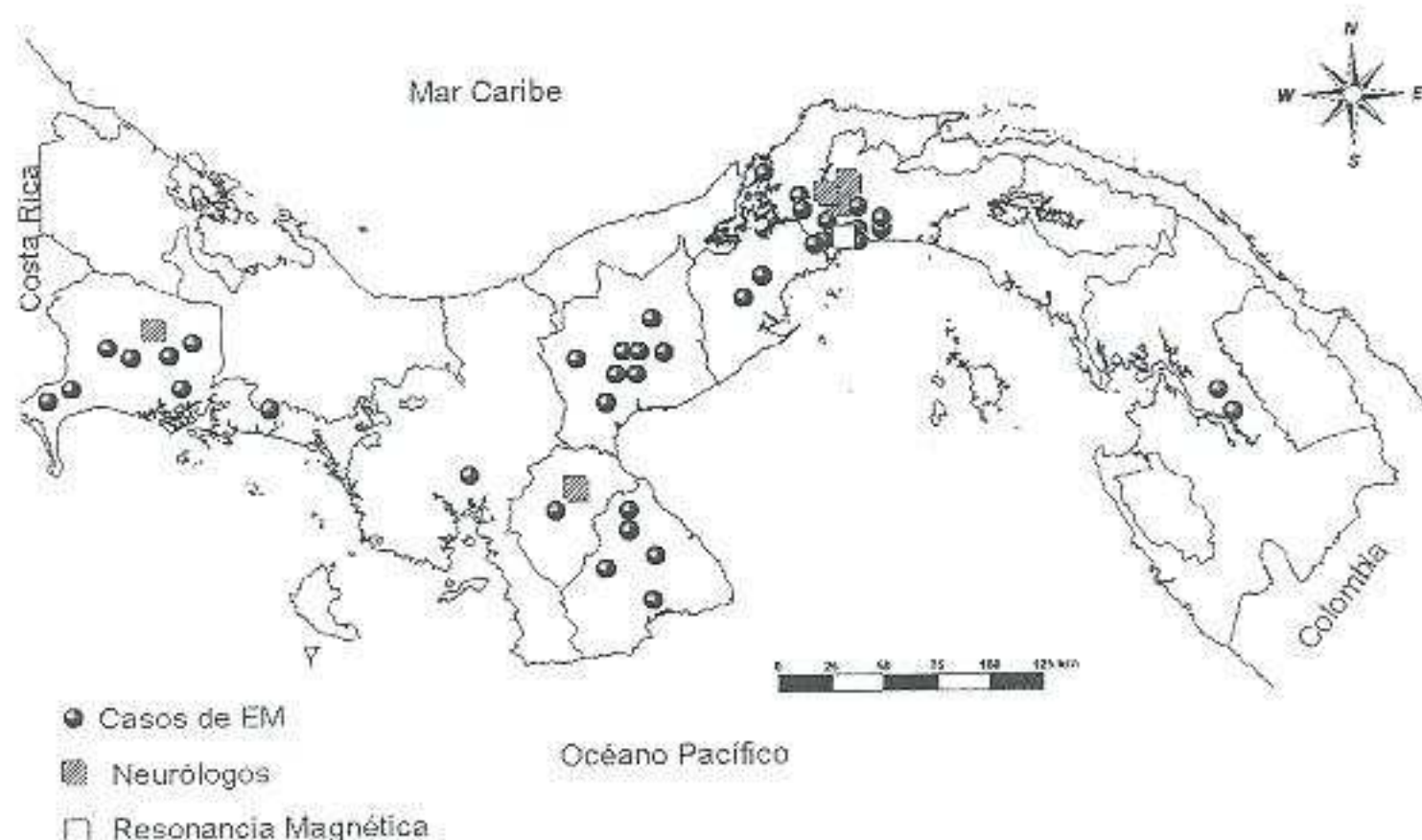


Figura 2. Distribución geográfica de los pacientes con EM, disponibilidad de médicos neurólogos y tecnología diagnóstica en Panamá.

consultar las bases de publicaciones científicas indexadas tales como MedLine y Lilacs, en esta última, entre 1970 y 2004, se encuentran 213 publicaciones, de las cuales el 11% abordaron aspectos epidemiológicos de la enfermedad¹¹, sin embargo, se dificulta el hacer comparaciones por las diferencias metodológicas. La mayoría de estos estudios se han basado en registros hospitalarios y en algunos de ellos se ha aplicado el método de captura-recaptura^{12,13}. A pesar de las diferencias metodológicas empleadas, se está acumulando información valiosa acerca de la situación de la EM en Latinoamérica. La estandarización de las definiciones y los criterios diagnósticos de la EM con su estricta aplicación es un reto para acercarse lo más posible a un diagnóstico definitivo. Los recursos insuficientes de neurólogos en varios países latinoamericanos y el acceso limitado de la población a la tecnología diagnóstica adecuada representan dificultades para la confirmación diagnóstica en su

fase inicial o de su seguimiento, sobretudo en aquellos cuadros clínicos desmielinizantes únicos aislados^{14,15}.

La EM en general, no ha sido considerada una prioridad de salud pública por los diferentes sistemas sanitarios. En consecuencia existen pocos programas de educación continua al cuerpo médico y a la comunidad, ni existe vigilancia epidemiológica para la captación de pacientes. Los sistemas de atención primaria y secundaria de nuestros países no están suficientemente sensibilizados ni alertas para el diagnóstico de la EM y referirlos para su confirmación a un centro de atención terciaria. La captación de pacientes, la aplicación de la tecnología y seguimiento de los mismos se dificulta aún más con la condición de pobreza de los grupos postergados, limitando la accesibilidad a los servicios sanitarios en nuestros países.

Una cultura de investigación no desarrollada plenamente, aunada a un limitado

apoyo tecnológico, logístico y económico para realizar investigaciones en enfermedades crónicas degenerativas como la EM, dificulta establecer alianzas estratégicas y estudios colaborativos entre los diferentes grupos, asociaciones o servicios de neurología.

Para mejorar la información de esta enfermedad en nuestros países, el método de captura-recaptura es una alternativa metodológica cuya aplicación puede ser realizada en corto tiempo, con razonable costo-efectividad, en un área geográfica poblacional definida, donde permita realizar una estimación de los pacientes no incluidos. Estudios recientes realizados en Argentina¹⁶, Brasil^{17,18}, Cuba¹⁹, Colombia²⁰, Martinica²¹ y México²² han aplicado esta metodología demostrando su viabilidad.

Dentro de las premisas más importantes para el método de captura-recaptura están: la población objeto del estudio debe ser cerrada, no admite cambios durante la investigación, los individuos deben ser identificados claramente, cada individuo tiene la misma probabilidad de incluirse en la muestra y las fuentes de las que proceden los individuos son independientes²³. Este método fue aplicado por primera vez para estimar la población en Francia (1783), posteriormente fue mejorado por los ecólogos para estimar la población silvestre^{24,25,26,27,28}. En los últimos 50 años este método se ha aplicado en estudios epidemiológicos de poblaciones humanas y más recientemente para caracterizar la epidemiología de enfermedades de baja prevalencia en áreas donde se puede suponer que habrá un subregistro importante^{29,13}. Dicha metodología permite la identificación de los casos, utilizando todas las fuentes posibles, ajustando el déficit de reconocimiento de casos no detectados sin duplicación de pacientes. No obstante, existen inconvenientes ya que los resultados son susceptibles a la exactitud de la fuente, a la

dificultad con que se detectan casos en las diferentes áreas y al hecho de que se estudien poblaciones abiertas o cerradas, de esta forma la estimación de los números de casos totales podrían estar sesgados³⁰.

COMENTARIOS

La conformación de grupos de investigación, como parte de las sociedades académicas profesionales, con el propósito de realizar y organizar estudios colaborativos, hace una diferencia importante en la caracterización de éste grupo de patologías. Esto se ha demostrado en Panamá con el estudio de "Registro Nacional de Pacientes con Esclerosis Múltiple de la República de Panamá", con el cual se logró el diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad, participación de la sociedad y la intervención oportuna en materia de salud pública.

Los registros hospitalarios tienen una significancia relativa, son a largo plazo, costo-efectividad elevado, en áreas geográficas no bien definidas y con un subregistro importante. Una propuesta que podría mejorar significativamente la caracterización epidemiológica, clínica e inmunogenética de la EM en Latinoamérica, es proponer el inicio de un estudio colaborativo utilizando el método de captura-recaptura, para así disponer de una base de datos latinoamericana que nos permita definir realmente cual es la situación de esta enfermedad en nuestra región.

REFERENCIAS

1. Gracia F, Reeves WC, Levine PH, et al. Human T-cell lymphotropic virus type I and neurologic disease in Panama, 1985 and 1986. *Arch Neurol* 1990; 47:634-639.

2. Gracia F, Castillo LC, Larreategui M, et al. Relation between human T-lymphotropic virus type I and neurologic diseases in Panama: 1985-1990. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 10:192-197.
3. Kurtzke JF. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clin Microbiol Rev* 1993;382-427. Review. Erratum in: *Clin Microbiol Rev* 1994; 7:141.
4. Kurtzke JF. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology* 1955; 5:580-3.
5. Kurtzke JF. The Disability Status Scale for multiple sclerosis: apologia pro DSS sua. *Neurology* 1989; 39:291-302.
6. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
7. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13:227-231.
8. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50:121-127.
9. Gracia F, Castillo LC, Benzadón A, et al. Epidemiología de la Esclerosis Múltiple (EM) en Panamá. *Rev Neurol* 2006; 43 (separata: IV Congreso LACTRIMS).
10. Gracia F. Técnicas epidemiológicas en Latinoamérica. Conferencia presentada en el Simposio Regional de Esclerosis Múltiple; Julio 4-7, 2007; Los Cabos, BCS México.
11. Rivera VM. Perspectives on Multiple Sclerosis in Latin America: A Review. in behalf of the LACTRIMS Steering Committee (2005). Data reviewed as lecture at the CMSC meeting in Washington, DC, May 2007.
12. Corona T, Rodrigues JL, Otero E, Stopp L. Multiple sclerosis in Mexico: hospital cases at the National Institute of Neurology and Neurosurgery, Mexico City. *Neurologia* 1996; 11:170-173.
13. Corona T, Roman GC. Multiple sclerosis in Latin America. *Neuroepidemiology* 2006; 26:1-3.
14. Medina MT, Munsat T. Continuing medical education in developing countries. *J Neurol Sci* 2001; 190:1-2.
15. Kies B. Neurology services in Africa. Proceedings XVI World Congress of Neurology. Buenos Aires, Argentina, 1997.
16. Cristiano E. LACTRIMS "Latin Track", Consortium of MS Centers Meeting, Toronto, Canada, 2004.
17. Callegaro D, Goldbaum M, Morais I, et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of Sao Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurol Scand* 2001; 104:208-213.
18. Ferreira ML, Machado MI, Vilela ML, et al. Epidemiology of 118 cases of multiple sclerosis after 15 years of follow-up on the reference center of Hospital da Restauracao, Recife, Pernambuco, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62:1027-1032.
19. Mallada-Frechin J. Multiple sclerosis in Cuba. *Rev Neurol* 2000; 31:833-834.
20. Sanchez JL, Uribe CS, Franco AF, Jimenez ME, Arcos-Burgos OM, Palacio LG. Prevalence of myasthenia gravis in Antioquia, Colombia. *Rev Neurol* 2002; 34:1010-1012.
21. Cabre P, Heinzlef O, Merle H, et al. MS and neuromyelitis optica in Martinique (French West Indies). *Neurology* 2001; 56:507-514.
22. Velazquez-Quintana M, Macias-Islas MA, Rivera-Olmos V, Lozano-Zarate J. Multiple sclerosis in Mexico: a multicentre study. *Rev Neurol* 2003; 36:1019-1022.
23. International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting. Capture-Recapture and Multiple-Record Systems Estimation I: History and Theoretical Development. *Am J Epidemiol* 1995; 142:1047-1058.
24. Le Cren ED. A note on the history of mark-recapture population estimates. *J. Animal Ecol* 1965; 34:453-454.
25. Sekar C and Deming EW. On a method of estimating birth and death rates and extent of registration. *Journal of the*

- American Statistical Association 1949; 44:101-115.
26. Wittes J and Sidel VW. A generalization of the simple capture-recapture model with applications to epidemiological research. *J Chronic Dis* 1968; 21:287-301.
 27. Wittes JT, Colton T and Sidel VW. Capture-recapture models for assessing the completeness of case ascertainment using multiple information sources. *J Chronic Dis* 1974;27:25-36.
 28. Saraiya M, Berg CJ, Shulman H, Green CA, Atrash HK. Estimates of the annual number of clinically recognized pregnancies in the United States, 1981-1991. *Am J Epidemiol* 1999; 149:1025-1029.
 29. International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting. Capture-Recapture and Multiple-Record Systems Estimation II: Applications in Human Diseases. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 1059-1068.
 30. Hook EB, Regal RR. Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiol Rev* 1995; 17:243-264, Erratum in: *Am J Epidemiol* 1998 15; 148:1219.