

## ORIGINAL

## Tendencias de la mortalidad por esclerosis múltiple en España de 1981 a 2020

L. Cayuela<sup>a</sup>, A. de Albóniga-Chindurza<sup>b,c,\*</sup>, S. Gómez Enjuto<sup>d</sup>, J. Lapeña-Motilva<sup>e</sup>, S. Sainz de la Maza<sup>f</sup>, A. González García<sup>b,c</sup> y A. Cayuela<sup>g</sup>



<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

<sup>b</sup> Unidad de Neurorradiología Intervencionista, Servicio de Radiología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>c</sup> Grupo de Investigación Neurovascular, Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBiS/Hospital Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla, Sevilla, España

<sup>d</sup> Servicio de Neurología, Hospital Ruber Internacional, Madrid, España

<sup>e</sup> Servicio de Neurología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>f</sup> Servicio de Neurología, Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IACYCIS), Red Española de Esclerosis Múltiple (REEM), Madrid, España

<sup>g</sup> Unidad de Gestión Clínica de Salud Pública, Prevención y Promoción de la Salud, Hospital de Valme, Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, Sevilla, España

Recibido el 25 de marzo de 2023; aceptado el 4 de junio de 2023

Accesible en línea el 17 de mayo de 2025

### PALABRAS CLAVE

Análisis edad-periodo-cohorte; Tendencias de mortalidad; Epidemiología; Esclerosis múltiple; España

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar las tendencias temporales de la mortalidad por esclerosis múltiple (EM) en la población española (1981-2020), considerando la influencia de los efectos independientes de sexo, edad, periodo y cohorte de nacimiento.

**Métodos:** Las defunciones por EM y las poblaciones necesarias para los cálculos se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística. Las tasas de mortalidad estandarizadas por edad (ASMR) y el análisis de tendencias se realizaron mediante el programa informático de regresión *joinpoint*. Se realizó un análisis edad-periodo-cohorte (APC) utilizando la herramienta estadística disponible en la web del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos para explorar la razón subyacente de la mortalidad por EM.

**Resultados:** La ASMR aumentó significativamente tanto en mujeres como en hombres (1,7% y 1,2%, respectivamente). El análisis *joinpoint* no detectó ningún cambio de tendencia para las mujeres, pero para los hombres detecta un primer periodo en el que las tasas permanecen estables (1981-2000; cambio porcentual anual: -0,7%, no significativo) seguido de un periodo de aumento significativo (2000-2020; 2,6%,  $p < 0,05$ ). En cuanto a los efectos de periodo, se observó un aumento constante entre las mujeres desde principios de la década de 1990 y

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [renaciendoalmediodia@gmail.com](mailto:renaciendoalmediodia@gmail.com) (A. de Albóniga-Chindurza).

entre los hombres desde finales de esa misma década. Se detectó un aumento de la mortalidad relacionado con la cohorte de nacimiento: las mujeres nacidas a partir de 1916 ven aumentar su riesgo de mortalidad por EM hasta alcanzar un máximo en 1956, tras lo cual disminuye. En los hombres se observa un patrón similar, aunque con una década de retraso (de 1926 a 1966). **Conclusiones:** La ASMR muestra un aumento constante en ambos sexos en las últimas décadas, aunque ha sido más intenso en los hombres. El patrón decreciente de la cohorte de nacimiento para la mortalidad por EM en hombres nacidos desde mediados de la década de 1960 y mujeres nacidas desde mediados de la década de 1950 es similar a los análisis de APC en otros países.

© 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Neurología. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**KEYWORDS**

Age-period-cohort analysis;  
Mortality trends;  
Epidemiology;  
Multiple sclerosis;  
Spain

**Multiple sclerosis mortality trends in Spain from 1981 to 2020****Abstract**

**Objective:** Assess time trends in mortality from multiple sclerosis (MS) in the Spanish population (1981-2020), considering the influence of independent effects of gender, age, period, and birth cohort.

**Methods:** MS deaths and populations needed for calculations were obtained from the National Institute of Statistics. Age-standardised mortality rates (ASMR) and trend analysis were performed using joinpoint regression software. Age-period-cohort (APC) analysis was performed using the web-based statistical tool of the US National Cancer Institute to explore the underlying reason for the MS mortality.

**Results:** ASMR increased significantly in both women and men (1.7% and 1.2% respectively). The joinpoint analysis detected no trend change for women, but for men it detects a first period where rates remain stable (1981-2000; annual percentage change: -0.7%, not significant) followed by a period of significant increase (2000-2020; 2.6%,  $P < .05$ ). For period effects, a steady increase was observed among women since the early 1990s and among men since the late 1990s. A birth cohort-related increase in mortality was detected: women born from 1916 onwards see their risk of MS mortality increase until it peaks in 1956, after which it decreases. A similar pattern is observed in men, albeit with a decade delay (from 1926 to 1966).

**Conclusion:** ASMR shows a steady increase in both sexes over the last decades, although it has been more intense in men. The decreasing birth cohort pattern for MS mortality in men born since the mid-1960s and women born since the mid-1950s is similar to APC analyses in other countries.

© 2025 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Neurología. 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 (EM) es una enfermedad inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa que en 2020 afectaba a unas 55.000 personas en España, aproximadamente 500.000 en Europa y unos 2,8 millones de personas en todo el mundo<sup>1</sup>. En los países desarrollados es la principal causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes<sup>2</sup>.

Se ha observado un aumento de la prevalencia de EM en varios países<sup>3,4</sup>, entre ellos España<sup>5</sup>, que se ha atribuido a las mejoras en el diseño de los estudios epidemiológicos, al diagnóstico y manejo de las complicaciones que han mejorado la supervivencia y al crecimiento global de la población<sup>6</sup>. La incidencia también ha aumentado, pero esto se ha atribuido a una detección más exhaustiva de nuevos casos en los últimos años<sup>7,8</sup>.

Las diferencias entre cohortes de nacimiento en las tasas de enfermedad son el objetivo clave del análisis edad-

periodo-cohorte (A-P-C), que se utiliza desde hace tiempo en la investigación sobre el cáncer<sup>9,10</sup> y el suicidio<sup>11</sup>, pero que también se ha empleado para la EM, tanto en nuestro país<sup>12</sup> como en otros<sup>13,14</sup>, ya que las diferentes hipótesis sobre su etiopatogenia se han centrado en factores de riesgo que actúan en etapas tempranas de la vida.

El análisis A-P-C separa los distintos componentes de la tendencia temporal, cuantificando los eventos relacionados con la edad, el periodo de fallecimiento y la cohorte de nacimiento. Estos factores suelen tener efectos diferentes sobre los mecanismos biológicos subyacentes y los desencadenantes de enfermedades de causa incierta, como la EM. Así, los efectos específicos de la edad sugieren que las exposiciones y/o eventos relacionados con la edad que influyen en el riesgo de EM y los efectos del periodo de muerte tienen diferentes patrones de detección de casos de EM relacionados con cambios en la forma de identificar los casos (mejora del diagnóstico, cambio en la clasificación, etc.), mientras

que los efectos de la cohorte de nacimiento pueden sugerir que los patrones de los factores de riesgo difieren de una cohorte de nacimiento a otra<sup>15</sup>. En este contexto, nos propusimos actualizar la información sobre mortalidad por EM en España y analizar los cambios en las tendencias temporales durante el periodo 1981-2020 utilizando el análisis A-P-C.

## Métodos

### Fuente de datos

Los datos sobre muertes por EM para el periodo de estudio (1981-2020) y los datos poblacionales correspondientes fueron proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística. Los códigos utilizados fueron el 340 para la novena edición y el código G35 para la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE).

### Análisis estadístico

Se utilizó el programa informático Joinpoint Regression (desarrollado por el Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. para el análisis de datos del Programa de Vigilancia Epidemiológica y Resultados Finales) (disponible en <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>) para calcular las tasas de mortalidad estandarizadas por edad y sexo (*age-standardised mortality rates [ASMR]*) utilizando el método directo (población estándar europea) y analizar las tendencias temporales.

Para aplicar el modelo A-P-C, el conjunto de datos se organizó en ocho periodos de 5 años, de 1981-1985 a 2016-2020, y 11 grupos de edad de 5 años, de 30-34 a 80-84 años. Esto determinó 18 cohortes de nacimiento (etiquetadas por año central de nacimiento, de 1901 a 1986). Para cada grupo de edad y periodo de 5 años se calcularon las tasas de mortalidad específicas por edad.

Los efectos del A-P-C de muerte se evaluaron utilizando la herramienta web del modelo APC (Biostatistics Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD. <https://analysis-tools.nci.nih.gov/apc/>).

Para nuestros resultados, nos centramos principalmente en las funciones estimadas<sup>16</sup>: tasas longitudinales específicas por edad, razones de tasas (RR) específicas por periodo y cohorte, así como *local drift* (cambios porcentuales anuales para cada grupo de edad) con *net drift* (indica el cambio porcentual anual global). El grupo de edad central, el año natural central y el grupo de cohorte de nacimiento central sirvieron como grupos de referencia en todos los análisis A-P-C. Se utilizaron pruebas de chi-cuadrado de Wald para determinar la significación de las funciones estimables. El umbral de significación estadística se estableció en  $p < 0,05$  para todas las pruebas estadísticas de dos colas.

## Resultados

En los 40 años de nuestro estudio se han analizado 6.940 muertes por EM (3.949 en mujeres y 2.991 en hombres, con

una proporción mujer/hombre de 1,3). Para los hombres, hay un aumento anual del 5% en el número de muertes (de 39 en 1981 a 121 en 2021). En el caso de las mujeres, se observa un aumento similar, de 66 muertes en 1981 a 183 en 2020 (aumento anual del 4%). Esta tendencia se refleja en la ASMR, que aumenta significativamente ( $p < 0,05$ ) tanto en mujeres como en hombres (cambio porcentual medio anual: durante el periodo de estudio 1,7% anual en mujeres y 1,2% anual en hombres). El análisis *joinpoint* no detecta un cambio de tendencia en las mujeres, pero en los hombres detecta un primer periodo en el que las tasas permanecen estables (1981-2000; cambio porcentual anual: -0,7%, no significativo) seguido de un periodo de aumento significativo (2000-2020; cambio porcentual anual: 2,6%,  $p < 0,05$ ) (fig. 1). Las ASMR fueron muy similares para hombres y mujeres, con una proporción mujeres/hombres de 1,0 (oscilando entre 0,6 en 1982 y 2,2 en 2000).

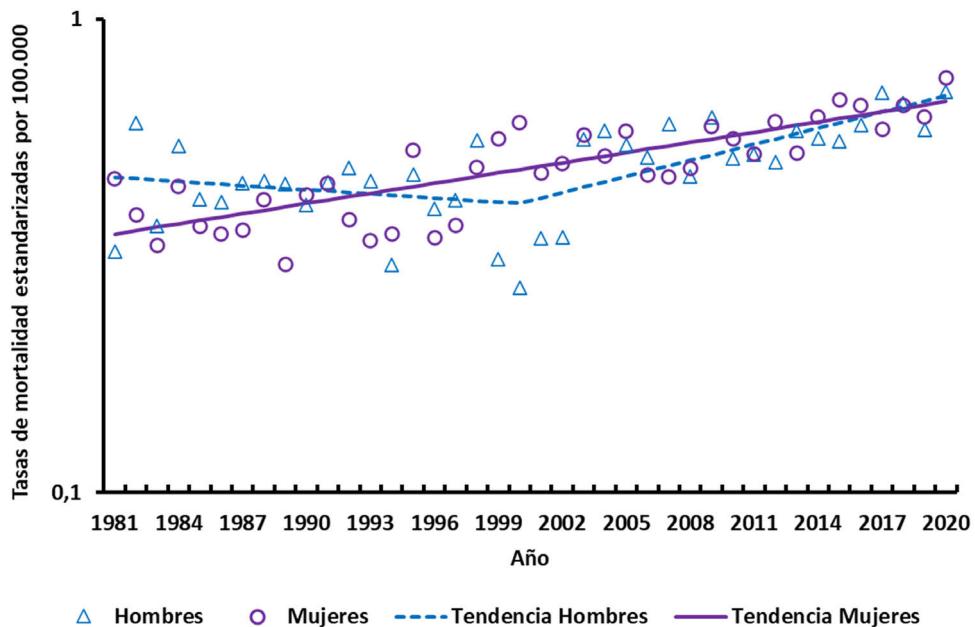
En los hombres, el cambio porcentual anual estimado (*net drift*) para los grupos de edad incluidos (30-84 años) fue del 0,5% ( $p < 0,05$ ) y en las mujeres, del 1,1% ( $p < 0,05$ ). Tanto en los hombres como en las mujeres las tasas disminuyen significativamente por debajo de los 40 años y aumentan por encima de los 44 años. El grupo de edad de 40-44 años permanece estable durante el periodo de estudio. En la figura 2 se muestra el cambio porcentual anual (*local drift*) por sexo para cada grupo de edad durante todo el periodo de estudio.

La figura 3 muestra las tendencias de las tasas de mortalidad por EM para hombres y mujeres por grupo de edad según el año de nacimiento (1902-1987) en España. Para ambos sexos, las tasas de cohortes de edad aumentaron para las personas mayores, pero disminuyeron para los grupos de edad más jóvenes, aunque para las mujeres esto se observó desde principios de los años sesenta y para los hombres desde finales de los setenta.

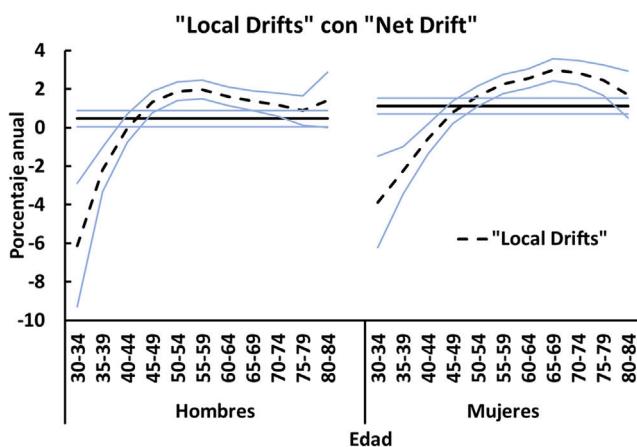
Los estimadores obtenidos a partir del modelo final de edad, periodo, cohorte para cada sexo se muestran en las figuras 4-5. El efecto edad (curva transversal de edad) se representa en escala logarítmica, dado que las tasas específicas aumentan exponencialmente en relación con esta variable y son interpretables como tasas esperadas de mortalidad específica por edad en el periodo de referencia ajustadas por efectos de cohorte. Los efectos de periodo y cohorte pueden interpretarse como cocientes de tasas (RR) específicos por edad en cada periodo o cohorte en relación con el periodo o cohorte de referencia. Los RR de cohorte y de periodo fueron estadísticamente significativos para ambos sexos ( $p < 0,01$ ), al igual que los *net drift* y los *local drift* (tabla 1).

En cuanto a los efectos de periodo, se produjo un aumento sostenido en las mujeres a partir de principios de la década de 1990. En el caso de los hombres, se produjo un marcado aumento desde 1999, pero estuvo precedido por una estabilización del riesgo en los años anteriores.

Se detectó un aumento de la mortalidad relacionado con la cohorte de nacimiento: las mujeres nacidas a partir de 1916 ven aumentar su riesgo de mortalidad por EM hasta alcanzar un máximo en 1956, tras lo cual disminuye. En los hombres se observa un patrón similar, aunque con una década de retraso (de 1926 a 1966).



**Figura 1** Tendencias de las tasas de mortalidad por esclerosis múltiple estandarizadas por edad para hombres y mujeres en España, 1981-2020.



**Figura 2** Net drift (cambio porcentual anual en las tasas globales ajustadas por edad esperadas) y local drift (cambio porcentual anual en las tasas específicas por edad esperadas a lo largo del tiempo) para la mortalidad por esclerosis múltiple en España (1981-2020).

## Discusión

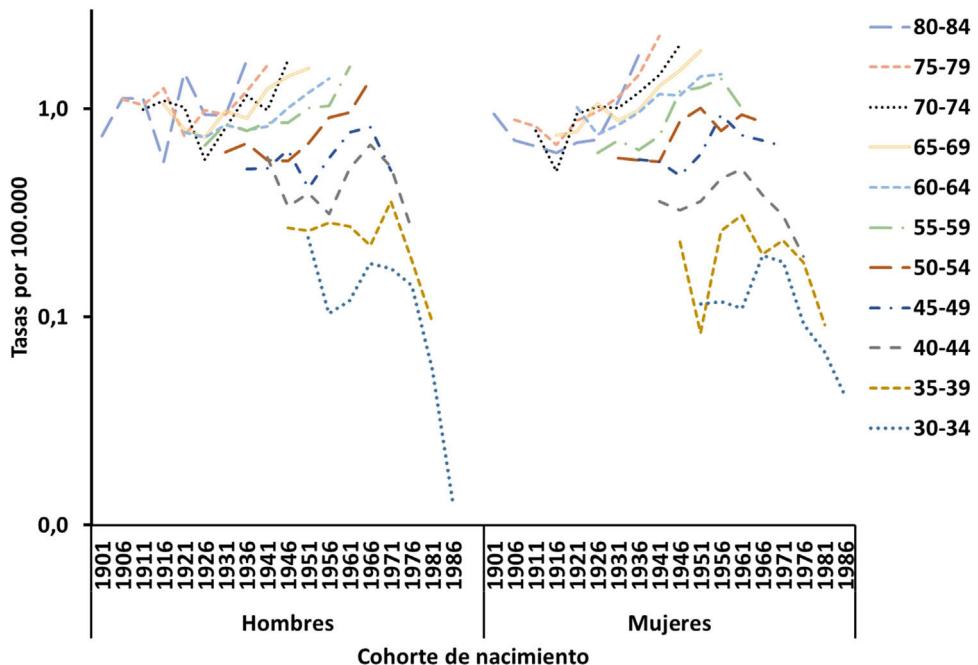
Nuestros resultados muestran un análisis completo y actualizado de las tendencias temporales de la mortalidad por EM en España, según sexo y componentes temporales (edad, periodo y cohorte). Muestran ligeras diferencias en las tasas y tendencias entre hombres y mujeres.

En España, aunque la ASMR muestra un aumento constante en ambos sexos en las dos últimas décadas, ha sido más intenso en los hombres. Al igual que en un estudio anterior, los ASMR fueron muy similares en ambos sexos<sup>17</sup>.

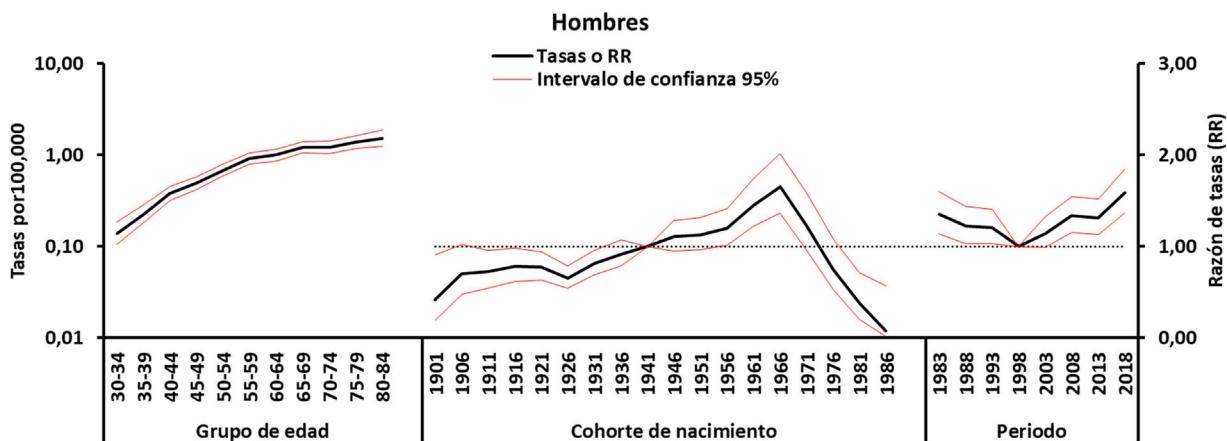
En Estados Unidos, las tasas de mortalidad por EM parecen haber aumentado de forma constante durante el periodo comprendido entre 1999 y 2015, independientemente del sexo<sup>18</sup>. En Italia (1980-2015) se observó un descenso significativo de las tasas entre 1980 y 1995 en los hombres y hasta 1999 en las mujeres. Este descenso fue seguido de un aumento significativo en ambos sexos, pero más marcado en las mujeres (1,9% y 2,3% en hombres y mujeres, respectivamente)<sup>19</sup>.

**Tabla 1** Pruebas de chi-cuadrado de Wald para las funciones estimables en el modelo Edad-Periodo-Cohorte. Mortalidad por esclerosis múltiple en España 1981-2020 por sexo

Hipótesis nula	Grados de libertad	Hombres		Mujeres	
		$\chi^2$	p	$\chi^2$	p
Net drift' = 0	1	4,4	< 0,05	28,2	< 0,01
Todas las desviaciones de edad = 0	9	88,2	< 0,01	107,1	< 0,01
Todas las desviaciones de periodo = 0	6	35,8	< 0,01	12,6	< 0,05
Todas las desviaciones de cohorte = 0	16	72,8	< 0,01	82,2	< 0,01
Todos los periodos RR = 1	7	44,5	< 0,01	48,0	< 0,01
Todas las RR de cohorte = 1	17	133,9	< 0,01	193,9	< 0,01
Todos los local drift = net drift	11	66,0	< 0,01	79,1	< 0,01



**Figura 3** Tendencias de las tasas de mortalidad por esclerosis múltiple en hombres y mujeres por grupos de edad según el año de nacimiento (1901-1986) en España.



**Figura 4** Resultados de la modelización por edad, periodo y cohorte para hombres. Mortalidad por esclerosis múltiple, España, 1981-2020.

Estas tendencias podrían deberse a cambios relacionados con la edad en el riesgo de morir por EM (efectos de edad), cambios en las clasificaciones de las causas de muerte, efectos a corto plazo de las mejoras diagnósticas y los tratamientos que reducirían la mortalidad por EM cerca de la muerte (efectos de periodo) y cambios relacionados con la cohorte de nacimiento a la que se pertenece (efectos de cohorte).

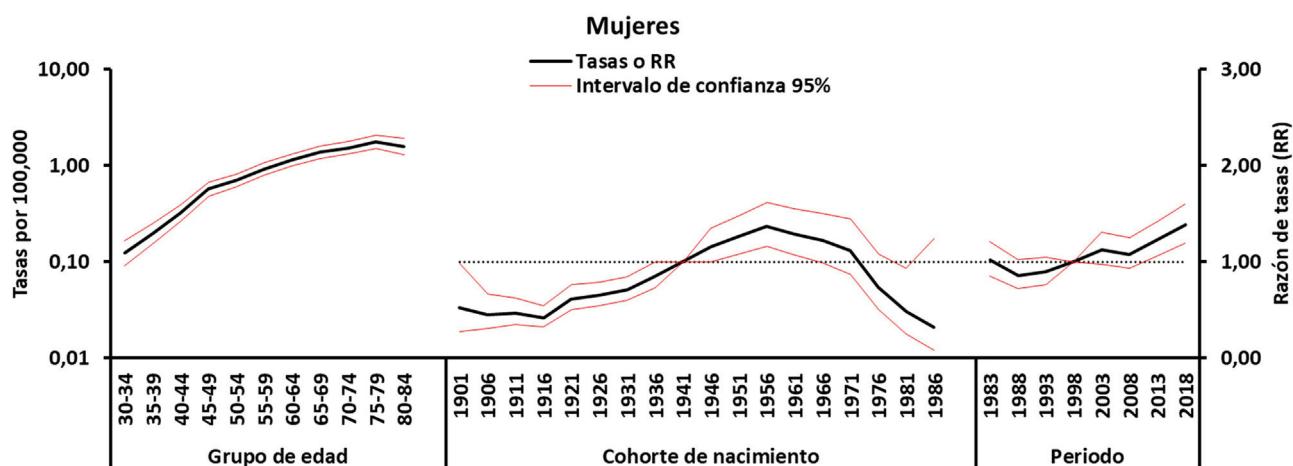
### Efectos de la edad

Se observa un rápido aumento de las tasas específicas por edad en ambos sexos (fig. 5). La proporción entre mujeres y hombres se sitúa en torno a 1, y solo en los grupos de edad de 70-79 años las mujeres presentan tasas ligeramente supe-

riores a las de los hombres (1,3 proporción entre mujeres y hombres). Las mayores tasas de mortalidad entre los grupos de mayor edad son similares a las observadas en otros estudios y pueden estar mediadas por la inmunosenescencia y el mayor riesgo de infecciones, tumores y enfermedades autoinmunes a estas edades<sup>20</sup>.

### Efecto del periodo de fallecimiento

Los efectos de periodo suelen asociarse a cambios en el diagnóstico y la clasificación de la enfermedad, que obviamente ha cambiado considerablemente durante nuestro periodo de estudio. Nuestros resultados muestran un aumento constante en ambos sexos, aunque con un retraso de una década en el caso de los hombres (fig. 5), cuyas tasas se



**Figura 5** Resultados de la modelización por edad, periodo y cohorte para mujeres. Mortalidad por esclerosis múltiple, España, 1981-2020.

habían mantenido estables anteriormente. En ambos casos, el diagnóstico de EM se basaba únicamente en los hallazgos clínicos, ya que hasta 2001 (año de adopción de los criterios de McDonald) no se introdujeron criterios radiográficos y de laboratorio. Estos criterios se han revisado en varias ocasiones hasta la última revisión en 2017<sup>21</sup>, lo que puede haber influido en la detección de casos (incidencia y prevalencia) y, por tanto, en las tendencias observadas en la mortalidad<sup>22</sup>. Los cambios en los criterios de diagnóstico de la EM en los últimos 25 años han llevado a un diagnóstico más precoz y al inicio del tratamiento modificador de la enfermedad (TME) y, por tanto, han reducido el riesgo de progresión de la discapacidad<sup>23</sup>. Dado que las personas suelen vivir con EM durante muchos años, los factores que contribuyeron al cambio en la precisión diagnóstica deben haber existido antes de que se produjera realmente el cambio en la mortalidad relacionada con la EM. El aumento en la mortalidad relacionada con la EM en las últimas décadas puede deberse no solo al aumento en la prevalencia de la enfermedad, sino también al uso más extendido de la resonancia magnética, que mejora la precisión diagnóstica incluso en pacientes mayores. Sin embargo, es posible que el aumento en la detección de casos de inicio tardío también sea un factor contribuyente debido a la mayor disponibilidad de la resonancia magnética desde 1995. En España, a pesar de la introducción de los TME desde la década de 1990, del diagnóstico más precoz y de la mejor atención disponible para la EM, no se observa una mejoría en la tendencia de la mortalidad por EM. Por el contrario, seguimos observando una tasa de mortalidad creciente, independientemente del sexo, en todos los grupos mayores de 49 años. El efecto de los TME es probablemente difícil de medir en las personas mayores debido a la evolución de la enfermedad. Un metaanálisis de ensayos clínicos de EM apoya la noción de que la edad es un modificador esencial de la eficacia de los TME, y sugiere que no hay beneficio predicho en recibir TME después de los 53 años<sup>24</sup>.

Las revisiones de la CIE de la CIE-9 a la CIE-10 podrían influir en la evolución de las tendencias de mortalidad. Sin embargo, los estudios que evalúan los efectos de las revisiones de la CIE han documentado buenas tasas de inter-

comparabilidad para la clasificación de enfermedades entre revisiones<sup>25</sup>.

### Efectos de cohorte

El efecto de cohorte se refiere a la exposición a lo largo de la vida a factores de riesgo de enfermedad compartidos a lo largo de una generación. El patrón decreciente por cohorte de nacimiento para la mortalidad por EM en varones nacidos desde mediados de la década de 1960 y mujeres nacidas desde mediados de la década de 1950 (fig. 5), tras un período inicial de aumento, es similar a los hallazgos de análisis de A-P-C en otros países.

Un estudio<sup>26</sup> basado en datos de 25 países durante el período 1951-2009 halló que las estimaciones por cohorte de nacimiento alcanzaron su máximo para las cohortes nacidas en la primera mitad del siglo XX y agrupó a los países en cinco grupos. Un primer grupo, formado por los países de Europa occidental y central, que alcanzó su máximo en torno a la década de 1920. Un segundo grupo (Dinamarca, Suecia, Italia, Irlanda y Escocia) que alcanzó su máximo en las cohortes nacidas en las décadas de 1920 y 1930. El tercer grupo (países de la Commonwealth, EE.UU. y Noruega) tuvo un pico doble o prolongado que comenzó en las décadas de 1910 o 1920 y terminó en la de 1950. El cuarto grupo (países mediterráneos y Finlandia) se caracterizó por un aumento sostenido hasta los años cincuenta. El quinto grupo, con los países de Europa del Este y Japón, no mostró un patrón particular.

El aumento de la proporción entre mujeres y hombres en la EM se ha atribuido a efectos de cohorte, ya que las mujeres de las cohortes de nacimiento más recientes pueden haber estado más expuestas o haber sido más vulnerables a los factores de riesgo ambientales que los hombres<sup>27</sup>.

Factores ambientales y de estilo de vida como la deficiencia de vitamina D, el tabaquismo y la infección por el virus de Epstein-Barr<sup>28</sup>, que interactúan con factores genéticos, pueden contribuir a la susceptibilidad y a la gravedad de la enfermedad<sup>29</sup>.

Un estudio reciente (con datos de Reino Unido, Canadá, Países Bajos, Escocia, Suiza y Estados Unidos desde 1951

hasta 2020) sugiere que los patrones de cohortes de nacimiento observados al analizar la mortalidad por colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, linfoma de Hodgkin y EM pueden deberse al hecho de que estas pueden compartir un factor de riesgo ambiental común. Un hallazgo similar al de otro estudio sugiere que los patrones observados en las estimaciones del efecto de cohorte indicarían que el desarrollo de la enfermedad de Crohn y el de la EM se vieron influidos por la exposición a factores de riesgo en etapas tempranas de la vida<sup>30</sup>. Dicho factor de riesgo podría estar relacionado con el virus de Epstein Barr o su adquisición en una etapa temprana de la vida del paciente.

El tabaquismo y la obesidad tienen efectos perjudiciales sobre la función del sistema inmunitario y se han relacionado con la actividad y la progresión de la EM<sup>31,32</sup>. El aumento de la incidencia de EM observado en las mujeres danesas entre 1950 y 2009 se ha atribuido a un efecto de cohorte unido a un efecto de edad y periodo relacionado con los cambios en el estilo de vida de las mujeres, que puede incluir un menor número de nacimientos y un aumento de la obesidad y el tabaquismo<sup>33</sup>.

En España, los hombres empezaron a fumar durante la guerra civil y su prevalencia ha descendido desde la década de 1970 hasta la actualidad<sup>34</sup>. En las mujeres, la prevalencia del tabaquismo empezó a aumentar en la década de 1960 y disminuyó en 2006, aunque este descenso ha sido muy leve hasta los datos de prevalencia actuales<sup>35</sup>. La obesidad en los primeros años de vida se ha asociado significativamente con un mayor riesgo de EM<sup>36</sup>. Además, recientemente se ha revelado que el tejido adiposo es un órgano endocrino activo con capacidad para desencadenar inflamación crónica a través de las adiponiquinas<sup>37</sup>. En España, durante las últimas décadas, se ha observado un aumento de la prevalencia de obesidad en casi todos los grupos de edad y sexo<sup>38,39</sup>.

Este estudio tiene varias limitaciones derivadas de la fuente de datos utilizada. Al no disponer de datos de incidencia, utilizamos datos de mortalidad procedentes de los certificados de defunción, que son la única fuente de datos disponible que cumple los criterios de continuidad y globalidad<sup>40</sup>. Los datos de mortalidad están limitados por el carácter incompleto de los registros de defunción y los escasos datos clínicos disponibles. Por lo tanto, en este estudio no se realizaron análisis estratificados por tipo de EM. Sin embargo, tienen la ventaja de poder disponer de datos estandarizados recogidos de forma rutinaria durante un largo periodo de tiempo. Además, aunque se ha hecho hincapié en las restricciones de los resultados epidemiológicos basados en estudios de mortalidad, siguen representando un elemento básico para comprender la enfermedad y sus determinantes. En segundo lugar, a pesar de la ventaja estadística de los modelos A-P-C, es necesaria cierta cautela a la hora de interpretar sus estimaciones debido a las conocidas deficiencias de este método. En este sentido, la variación aleatoria en las estimaciones de los parámetros clásicos del análisis A-P-C (especialmente de los efectos de las cohortes jóvenes, que a menudo se modelizan sobre números pequeños) puede dar lugar a proyecciones inexactas. Para evitarlo, utilizamos únicamente los grupos de edad de 30 a 84 años.

Dada la naturaleza descriptiva de los análisis A-P-C, solo podemos sugerir posibles etiologías; de lo contrario, podríamos caer en la llamada falacia ecológica, que se produce

cuando se asume que las relaciones identificadas en los datos a nivel de grupo son ciertas para los individuos<sup>41</sup>.

## Conclusiones

En España, la ASMR muestra un aumento constante en ambos性别 en las dos últimas décadas, aunque ha sido más intenso en los hombres. El patrón decreciente de cohortes de nacimiento para la mortalidad por EM en hombres nacidos desde mediados de los años sesenta y mujeres nacidas desde mediados de los cincuenta es similar a los análisis de A-P-C en otros países. Esta epidemia oculta sugiere la existencia de factores de riesgo subyacentes desconocidos pero importantes para la EM.

### ¿Qué se sabe ya sobre este tema?

- Pocos estudios han evaluado la mortalidad por esclerosis múltiple (EM) en España, y muchos de ellos tienen limitaciones, como analizar solo una región concreta del país o limitarse a registros hospitalarios.

### ¿Qué aporta este estudio?

- Analizamos las tendencias de la mortalidad por EM en España, durante un periodo de 40 años, utilizando efectos independientes de sexo, edad, periodo y cohorte.
- Las tasas de mortalidad por EM estandarizadas por edad han aumentado en ambos sexos durante las dos últimas décadas en España.
- Las tendencias en las cohortes de nacimiento han influido en el cambio del riesgo de EM a lo largo del siglo xx en España, al igual que en otros países europeos.
- Esta epidemia oculta sugiere la existencia de un factor de riesgo subyacente desconocido pero importante para la EM.

## Financiación

Esta investigación no ha recibido apoyo específico de instituciones del sector público, del sector comercial ni de organizaciones sin ánimo de lucro.

## Consideraciones éticas

Dado que los datos extraídos del Instituto Nacional de Estadística fueron anonimizados, siguiendo los principios de buena práctica clínica y la Declaración de Helsinki, no se identificó a los participantes ni se accedió a información personal, este estudio no requirió el consentimiento del paciente ni la aprobación del

comité ético (Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica [BOE, 4 de julio de 2007]) - PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18201045/> (consultado el 27 de febrero de 2023).

## Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron a la concepción y diseño del trabajo; la adquisición, análisis e interpretación de los datos; la redacción del trabajo y su revisión crítica para el contenido intelectual relevante; aprobaron la versión que se publicará; y son responsables de todos los aspectos del trabajo en garantizar que las cuestiones relacionadas con la exactitud o la integridad de cualquier parte del trabajo son debidamente investigados y resueltos.

## Conflictos de intereses

Los autores no declararon conflictos de intereses con respecto al contenido de este manuscrito.

## Bibliografía

1. MS International Federation [consultado Ene 2023]. Disponible en: <https://www.atlasofms.org/fact-sheet/spain>.
2. Ochoa-Morales A, Fresan-Orellana A, Hernández-Mojica T, Jara-Prado A, Corona-Vázquez T, Flores-Rivera JJ, et al. Perceived discrimination in patients with multiple sclerosis and depressive symptomatology. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;48:102705, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2020.102705>.
3. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18:269–85, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30443-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30443-5).
4. Borumandnia N, Majd HA, Doosti H, Olazadeh K. The trend analysis of neurological disorders as major causes of death and disability according to human development, 1990–2019. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2022;29:14348–54, <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-021-16604-5>.
5. García López FJ, García-Merino A, Alcalde-Cabero E, de Pedro-Cuesta J. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Spain: A systematic review. *Neurologia (Engl Ed)*. 2024;39:639–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrleng.2022.02.004>.
6. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26:1816–21, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458520970841>.
7. Simonsen CS, Edland A, Berg-Hansen P, Celius EG. High prevalence and increasing incidence of multiple sclerosis in the Norwegian county of Buskerud. *Acta Neurol Scand*. 2017;135:412–8, <http://dx.doi.org/10.1111/ane.12615>.
8. Zhang GX, Carrillo-Vico A, Zhang WT, Gao SS, Izquierdo Ayuso G. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in China and other Asian countries. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2020.07.022>.
9. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Vigil E, Conejo-Mir JS. Effect of age, birth cohort and period of death on skin melanoma mortality in Spain, 1975 through 2004. *Int J Cancer*. 2008;122:905–8, <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.23118>.
10. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Ruiz-Borrego M, Gilí M. Age-period-cohort analysis of breast cancer mortality rates in Andalucía (Spain). *Ann Oncol*. 2004;15:686–8, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdh147>.
11. Cayuela L, Sánchez Gayango A, Sánchez-Trincado PA, Rodríguez-Domínguez S, Velasco Quiles AA, Cayuela A. Suicide mortality in Spain (1984–2018): Age-period-cohort analysis. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2020.05.010>.
12. Llorca J, Guerrero-Alonso P, Prieto-Salceda D. Mortality trends of multiple sclerosis in Spain, 1951–1997: An age-period-cohort analysis. *Neuroepidemiology*. 2005;24:129–34, <http://dx.doi.org/10.1159/000083000>.
13. Nakken O, Lindstrøm JC, Holmøy T. Sex ratio in multiple sclerosis mortality over 65 years; an age-period-cohort analysis in Norway. *J Neurol*. 2018;265:1295–302, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-8832-9>.
14. Sonnenberg A, Ajdacic-Gross V. Similar birth-cohort patterns in Crohn's disease and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24:140–9, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458517691620>.
15. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. I: Age-period and age-cohort models. *Stat Med*. 1987;6:449–67, <http://dx.doi.org/10.1002/sim.4780060405>.
16. Rosenberg PS, Check DP, Anderson WF. A web tool for age-period-cohort analysis of cancer incidence and mortality rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:2296–302, <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0300>.
17. Llorca J, Prieto D, Delgado Rodríguez M. Mortalidad por esclerosis múltiple en España, 1951–1992 [Mortality due to multiple sclerosis in Spain, 1951–1992]. *Neurologia*. 1999;14:377–82. PMID: 10609460.
18. Amezcua L, Rivas E, Joseph S, Zhang J, Liu L. Multiple sclerosis mortality by race/ethnicity, age, sex, and time period in the United States, 1999–2015. *Neuroepidemiology*. 2018;50:35–40, <http://dx.doi.org/10.1159/000484213>.
19. Bezzini D, Kundisova L, Gori F, Martini A, Giovannetti L, Stoppa G, et al. Mortality trend for multiple sclerosis in Italy during the period 1980–2015. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;44:102240, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2020.102240>.
20. Ostolaza Ibáñez A, Corroza Laviñeta J, Ayuso Blanco T. Immunosenescence: The role of age in multiple sclerosis. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.05.023>.
21. Filippi M, Preziosa P, Meani A, dalla Costa G, Mesaros S, Drulovic J, et al., MAGNIMS Study Group. Performance of the 2017 and 2010 Revised McDonald Criteria in Predicting MS Diagnosis After a Clinically Isolated Syndrome: A MAGNIMS Study. *Neurology*. 2022;98:e1–14, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000013016>.
22. Solomon AJ, Pettigrew R, Naismith RT, Chahin S, Krieger S, Weinshenker B. Challenges in multiple sclerosis diagnosis: Misunderstanding and misapplication of the McDonald criteria. *Mult Scler*. 2021;27:250–8, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458520910496>.
23. Tintore M, Cobo-Calvo A, Carbonell P, Arrambide G, Otero-Romero S, Río J, et al. Effect of changes in MS Diagnostic Criteria over 25 years on time to treatment and prognosis in patients with clinically isolated syndrome. *Neurology*. 2021;97:e1641–52, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000012726>.
24. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, Greenwood M, Bielekova B. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol*. 2017;8:577, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2017.00577>.
25. Cano-Serral G, Perez G, Borrell C, COMPARA Group. Comparability between ICD-9 and ICD-10 for the leading causes of

- death in Spain. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2006;54:355–65, [http://dx.doi.org/10.1016/s0398-7620\(06\)76730-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0398-7620(06)76730-x).
26. Ajdacic-Gross V, Tschopp A, Schmid M, Bopp M, Gutzwiller F. Missed epidemics and missing links: international birth cohort trends in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2013;20:440–7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03802.x>.
  27. Ajdacic-Gross V, Schmid M, Mutsch M, Steinemann N, von Wyl V, Bopp M. The change in the sex ratio in multiple sclerosis is driven by birth cohort effects. *Eur J Neurol*. 2017;24:98–104, <http://dx.doi.org/10.1111/ene.13160>.
  28. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022;375:296–301, <http://dx.doi.org/10.1126/science.abj8222>.
  29. Huang J, Kockum I, Stridh P. Trends in the environmental risks associated with earlier onset in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;68:104250, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2022.104250>.
  30. Sonnenberg A, Ajdacic-Gross V. Similar birth-cohort patterns in Crohn's disease and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24:140–9, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458517691620>.
  31. Escobar JM, Cortese M, Edan G, Freedman MS, Hartung HP, Montalbán X, et al. Body mass index as a predictor of MS activity and progression among participants in BENEFIT. *Mult Scler*. 2022;28:1277–85, <http://dx.doi.org/10.1177/13524585211061861>.
  32. Degelman ML, Herman KM. Smoking and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;17:207–16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2017.07.020>.
  33. 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>.
  34. Rey-Brandariz J, Pérez-Ríos M, Santiago-Pérez MI, Galán I, Schiaffino A, Varela-Lema L, et al. Trends in smoking-attributable mortality in Spain: 1990-2018. *Eur J Public Health*. 2022;32:919–25, <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckac165>.
  35. Fernandez E, Schiaffino A, Borràs JM, Shafey O, Villalbí JR, la Vecchia C. Prevalence of cigarette smoking by birth cohort among males and females in Spain, 1910-1990. *Eur J Cancer Prev*. 2003;12, <http://dx.doi.org/10.1097/00008469-200302000-00009>.
  36. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Sørensen TI, et al. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: A long-term cohort study. *Mult Scler*. 2013;19:1323–9, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458513483889>.
  37. Correale J, Marrodon M. Multiple sclerosis and obesity: The role of adipokines. *Front Immunol*. 2022;13:1038393, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.1038393>.
  38. Basterra-Gortari FJ, Bes-Rastrollo M, Ruiz-Canela M, Gea A, Martínez-González MÁ. Prevalence of obesity and diabetes in Spanish adults 1987-2012. *Med Clin (Barc)*. 2017;148:250–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.11.022>.
  39. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of general obesity and abdominal obesity in the spanish adult population (aged 25-64 years) 2014-2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69:579–87, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2016.02.009>.
  40. Glasser JH. The quality and utility of death certificate data. *Am J Public Health*. 1981;71:231–3, <http://dx.doi.org/10.2105/ajph.71.3.231>.
  41. Munnangi S, Boktor SW. Epidemiology of study design. [Updated 2022 Apr 28]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470342/>.