

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO DE BIOLOGÍA MOLECULAR, BIOMEDICINA E
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Guillermo Izquierdo Ayuso

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación que presenta Doña Sara Eichau Madueño titulado
"ESCLEROSIS MULTIPLE FAMILIAR: CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES RESPECTO A LA
FORMA ESPORÁDICA"

ha sido realizado bajo mi dirección y considero que
reúne el contenido y rigor científico necesario para ser leído y defendido como Tesis
para optar al grado de Doctor en Medicina.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, expido y firmo la presente certificación
en Sevilla a 15 de Septiembre de 2017

Fdo: Guillermo Izquierdo Ayuso





**ESCLEROSIS MÚLTIPLE FAMILIAR:
CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES
RESPECTO A LA FORMA ESPORÁDICA**

Guillermo Izquierdo Ayuso
Director de Tesis

Sara Eichau Madueño
Doctorando

Septiembre de 2017
TESIS DOCTORAL
Sara Eichau Madueño

A mis padres,
A Kevin,

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto no habría sido posible sin la colaboración de varias personas que me rodean día a día. A todos ellos, gracias.

A Guillermo Izquierdo, por confiar en mí, por guiarme y acompañarme en cada etapa en el aprendizaje de la neurología.

Por mostrarme la pasión por el trabajo y por el estudio de la esclerosis múltiple.

Por enseñarme que en la humildad y en la comprensión del otro, está la grandeza.

A mi madre, por regalarme fuerza.

A mi padre, por regalarme paz.

Juntos me han regalado confianza y seguridad. Me han enseñado en creer en mí misma y en que con tenacidad, trabajo y paciencia, todo es alcanzable si deseas conseguirlo.

A mis compañeras y amigas Sole, Ana y Rocío, por hacer del día a día un aprendizaje continuo y compartido. Trabajar es más satisfactorio si lo haces bien acompañada. A todos los componentes de la Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital Universitario Macarena de Sevilla, en concreto a Guillermo Navarro por guiarme en el día a día y a Yolanda por cuidarme y organizarme. A Vero por la ayuda intelectual y genética. Este estudio ha sido posible gracias al trabajo de un buen equipo.

A Tim Spelman, por su paciencia y ayuda con las ciencias matemáticas.

Y finalmente, a Kevin, mi marido, compañero de vida, gracias por inspirarme y crear una unión en la que dos personas crecen juntas y exponencialmente. Por transmitirme esa obsesión con aprender cosas nuevas cada día. Gracias por estar a mi lado.

INDICE

ABREVIATURAS.....	2
LISTA DE TABLAS.....	3
LISTA DE FIGURAS.....	4
EQUIPO INVESTIGADOR.....	6
RESUMEN.....	8
INTRODUCCIÓN.....	11
1. Esclerosis múltiple	
2. Criterios diagnósticos en esclerosis múltiple	
3. Factores pronósticos en esclerosis múltiple	
4. Epidemiología en esclerosis múltiple	
5. Genética en esclerosis múltiple	
6. Agregación familiar en esclerosis múltiple	
7. Estudios en formas familiares en esclerosis múltiple	

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO.....	35
--------------------------------	----

OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	37
----------------------------	----

1. Objetivo principal
2. Objetivos secundarios

MATERIAL Y MÉTODOS.....	39
-------------------------	----

1. Diseño del estudio
2. Población
 - i. Criterios de inclusión
 - ii. Criterios de exclusión
3. Variables del estudio
 - i. Características epidemiológicas
 - ii. Características de EM
 - iii. Formas familiares
4. Msbase registry data base
5. Análisis estadístico

RESULTADOS.....	50
-----------------	----

1. Resultados generales
2. Resultados de características epidemiológicas
3. Resultados de características de EM

4. Resultados de formas familiares: parentesco

DISCUSIÓN.....66

1. Discusión general
2. Limitaciones del estudio
3. Consideraciones finales
4. Conclusiones

BIBLIOGRAFÍA.....76

ANEXOS.....86

ABREVIATURAS

EM	Esclerosis Múltiple
SNC	Sistema Nervioso Central
EMRR	Esclerosis múltiple remitente recurrente
EMPP	Esclerosis múltiple primaria progresiva
EMSP	Esclerosis múltiple secundariamente progresiva
EMF	Esclerosis múltiple familiar
MSBASE	Multiple sclerosis Base de datos
DIS	Diseminación en espacio
DIT	Diseminación en tiempo
LCR	Líquido cefalorraquídeo
RM	Resonancia magnética
EDSS	Expanded Disability Severity Scale
HLA	Human leukocyte antigen / Antígeno leucocitario humano

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Factores clínicos predictivos del pronóstico de la esclerosis múltiple.

Tabla 2. Factores clínicos pronósticos del curso de la enfermedad

Tabla 3. Numero de pacientes con esclerosis múltiple familiar y esporádica reclutados por países.

Tabla 4. Resultados. Estado civil.

Tabla 5. Resultados. Situación laboral.

Tabla 6. Resultados. Nivel de educación.

Tabla 7. Resultados. Tipos de EM en nuestra muestra.

Tabla 8. Resultados. Localización del primer brote de la enfermedad.

Tabla 9. Resultados. Formas familiares. Variables epidemiológicas y propias de la esclerosis múltiple analizadas según grados de parentesco.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Síntomas más frecuentes en la esclerosis múltiple (Multiple Sclerosis International Federation)

Figura 2. Tipo de EM en el momento del diagnóstico. (Multiple Sclerosis International Federation)

Figura 3. Prevalencia mundial de la EM (Multiple Sclerosis International Federation)

Figura 4. Etiología multifactorial de la EM.

Figura 5. Representación de la estructura de HLA-DRB*1501

Figura 6. Riesgo de padecer EM según el grado de parentesco. O’Gorman

Figura 7. MSBase Brochure.

Figura 8. Análisis de supervivencia del tiempo hasta alcanzar una EDSS de 3 (A), de 6 (B), de 8 (C) y de 10 (D) que compara pacientes con EM esporádica, pacientes con un familiar de primer grado plus, primer grado y segundo/tercer grado.

Figura 9. Características clínicas de la EM al comparar grupos de pacientes con una enfermedad esporádica, familiares de primer grado plus, primer grado y segundo/tercer grado.

Figura 10. Número de pacientes con EM familiar reclutados por países.

Figura 11. Estado civil de los pacientes con EMF y EM esporádica.

Figura 12. Situación laboral de los pacientes con EMF y EM esporádica.

Figura 13. Nivel de educación de los pacientes con EMF y EM esporádica.

Figura 14. Análisis de supervivencia del intervalo entre el primer y el segundo brote en años en los pacientes con una EMF y en pacientes con forma esporádica.

Figura 15. Análisis de supervivencia de tiempo hasta alcanzar la progresión de la enfermedad en pacientes con una EMF y una EM esporádica.

Figura 16. Análisis de supervivencia del tiempo hasta alcanzar una EDSS de 4.0 de los pacientes con EM familiar y esporádica.

Figura 17. Terapia modificadora de la enfermedad que tenían los pacientes en el momento de extracción de los datos.

EQUIPO INVESTIGADOR

- **Sara Eichau Madueño**
 - Facultativo especialista de Área de Neurología.
 - Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.
 - E-mail: saraeichau@hotmail.com

- **Guillermo Izquierdo Ayuso**
 - Jefe de Sección de Neurología. Unidad de Esclerosis Múltiple.
 - Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.
 - Profesor Asociado. Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.
 - E-mail: gia@us.es

- **Miguel Lucas Lucas**
 - Catedrático de Universidad de Sevilla. Departamento Bioquímica Médica y Biología Molecular e Inmunología

- **Soledad Pérez Sánchez**
 - Facultativo especialista de Área de Neurología.
 - Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.
 - E-mail: soledad.perez.sanchez@gmail.com

- **MSBase Study Group coinvestigators**

- R. Alroughani, MD, FRCPC, Kuwait C. Boz, MD, Turkey H. Butzkueven MBBS PhD, Melbourne, Australia J. Chapman MD, Tel Aviv, Israel E. Cristiano MD, Buenos Aires, Argentina F. Grand'Maison MD, Montreal, Canada O. Gray, MD, Belfast, United Kingdom G. Izquierdo MD, Sevilla, Spain J. Haartsen, Masters in Nursing, Melbourne, Australia J. Herbert, MD, New York, USA D. Horakova, MD, Prague, Czech Republic L. Kappos MD, Basel, Switzerland T. Leist MD, Philadelphia, USA T. Petersen, MD, Denmark D. Pöhlau MD, Asbach, Germany M. Trojano, MD, Bari, Italy F. Verheul MD, Gouda, Netherlands.

RESUMEN

- TÍTULO DEL PROYECTO: Esclerosis Múltiple Familiar: Características diferenciales respecto a la forma esporádica.
- INVESTIGADOR PRINCIPAL: Sara Eichau Madueño.
- INVESTIGADORES SECUNDARIOS:
 - DIRECTOR DE TESIS: Guillermo Izquierdo Ayuso.
 - CO-DIRECTOR: Miguel Lucas Lucas
 - Investigador asociado: Soledad Pérez Sánchez.
- CENTRO: Hospital Universitario Virgen Macarena.
- ENFERMEDAD EN ESTUDIO: Esclerosis Múltiple.
- DISEÑO: Estudio de cohortes retrospectivo y observacional en pacientes con Esclerosis Múltiple.
- POBLACIÓN: Pacientes diagnosticados de Esclerosis Múltiple con historia familiar de la enfermedad.

- **OBJETIVO PRINCIPAL:** Comparar características epidemiológicas y clínicas de la esclerosis múltiple comparando entre las formas familiares y las esporádicas.
- **RESULTADOS:** Encontramos diferencias en el curso clínico de la enfermedad entre pacientes con una EMF y una esclerosis múltiple esporádica. El inicio de la enfermedad en formas familiares es más temprano, con menor frecuencia de brote visual con debut, los pacientes tienen antes el segundo brote, mayor número de brotes en los 5 primeros años y tardan menos años en desarrollar una fase progresiva de la enfermedad. No encontramos diferencias en estas características según el grado de parentesco en las formas familiares.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y neurodegenerativa del sistema nervioso central (SNC) de etiología multifactorial y compleja. La enfermedad ocasiona principalmente desmielinización, aunque también daño axonal en un grado variable [1]

Aunque la etiología es desconocida, se presume una causa autoinmune multifactorial, con participación e interacción de diferentes factores genéticos de susceptibilidad y diversos factores ambientales [2-4].

La evolución clínica más frecuente de la EM, es la Remitente-Recidivante (EMRR), que se presenta en aproximadamente un 85% de los pacientes. En nuestro entorno, concretamente en la región norte de Sevilla, se identificaron 156 pacientes, de los cuales un 73% correspondía a formas remitentes-recidivantes [5].

Clínicamente esta forma de enfermedad cursa con los denominados brotes, recaídas o exacerbaciones, definidos como la aparición de una nueva manifestación neurológica de al menos 24 horas de duración atribuible a la aparición de una o más nuevas lesiones desmielinizantes-inflamatorias del SNC. Estas manifestaciones clínicas suelen ser deficitarias y se instauran de manera subaguda, en horas o días, van

seguidas de un periodo de estabilización variable, habitualmente de unos 7-15 días, y posteriormente comienza una fase de recuperación que puede ser total o parcial. Los síntomas más comunes son los sensitivos, seguidos de síntomas visuales y motores. (Figura 1).

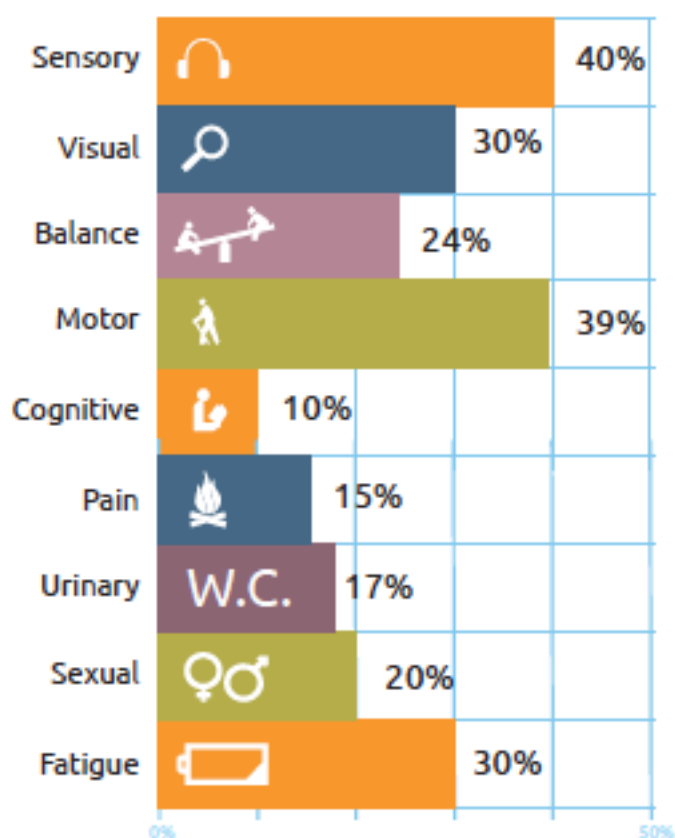


Figura 1. Síntomas más frecuentes en la esclerosis múltiple (Multiple Sclerosis International Federation)

La evolución Primariamente-Progresiva (EMPP) ocurre en alrededor del 10% de los enfermos y en Sevilla Norte se confirma este porcentaje, ya que un 10% de todos los pacientes presentaban esta forma progresiva [5]. Consiste en una progresión clínica

al inicio de la enfermedad sin brotes y una posterior progresión de la discapacidad en la que sí podemos encontrar actividad clínica y/o radiológica.

Los pacientes con EMRR pueden presentar una evolución secundariamente progresiva (EMSP), que se caracteriza por un deterioro neurológico lento y progresivo con o sin brotes. (Figura 2). La incidencia de la EMSP depende del seguimiento evolutivo de los a pacientes, por lo que los datos pueden variar. Por otra parte no sabemos todavía la repercusión que los tratamientos están teniendo en la aparición más tardía de EMSP.



Figura 2. Tipo de EM en el momento del diagnóstico. (Multiple Sclerosis International Federation)

2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EN ESCLEROSIS MULTIPLE

Actualmente el diagnóstico de la esclerosis múltiple se realiza combinando la clínica que presenta el paciente (brotes, síntomas) y pruebas paraclínicas que demuestren la existencia de lesiones que afecten al sistema nervioso central, diseminadas en tiempo (DIT) y en espacio (DIS), tras excluir otras patologías que puedan causar un cuadro similar.

Los primeros criterios fueron publicados por Schumacher et al (1965) [6], criterios meramente clínicos. Fueron sustituidos por los de Poser et al desde 1983 [7], que se basan en la clínica del paciente, apoyada por pruebas paraclínicas como la presencia de bandas oligoclonales en LCR o la alteración de los potenciales evocados multimodales, y en menor medida en la neuroimagen.

Posteriormente, y tras demostrar la elevada sensibilidad de la RM en el diagnóstico de la enfermedad, se propusieron los criterios de McDonald et al (2001) [8], con lo que se permitía hacer un diagnóstico más temprano, definió el concepto de brote, que además debería estar separado 30 días entre otro brote para considerarse dos brotes. Establecía dos niveles de certeza: EM definida o posible.

Estos criterios fueron revisados en 2005 (Polman et al, 2005) [9] y simplificaron la demostración de diseminación en tiempo de las lesiones definiendo mejor el papel de la RM.

En el año 2010, el Panel Internacional se volvió a reunir para simplificar los criterios de McDonald (Polman et al, 2010) [10] y permitieron establecer el diagnóstico de la enfermedad sólo con una única RM en la que se demuestren los criterios de DIS y DIT.

En los criterios de McDonald 2010 la DIT se basa en la demostración de lesiones con y sin realce en una misma RM previa efectuada en cualquier momento tras el inicio de la clínica o una nueva lesión en T2 en una RM de control en cualquier momento tras el inicio de la clínica.

La DIS se define como la presencia de, al menos, una lesión asintomática en dos localizaciones típicas de EM (periventricular, yuxtacortical, infratentorial y médula espinal). Uno de los mayores inconvenientes de estos criterios, que están siendo revisados actualmente, es la supresión del LCR como criterio diagnóstico.

3. FACTORES PRONOSTICOS EN LA ESCLEROSIS MULTIPLE

En los últimos años se ha intensificado el estudio de marcadores pronósticos clínicos y paraclínicos que puedan predecir e individualizar la posible evolución de un paciente con EM. Existen algunos factores pronósticos a favor y en contra de un curso benigno de la enfermedad, que Rasmarasing et al [11] definen como mantener una EDSS igual o menor de 3 tras 10 años de evolución de la enfermedad. (Tabla 1 y 2).

A favor
Intervalo mayor de un año desde el primer brote
Inicio antes de los 40 años
Inicio con síntomas visuales (Neuritis óptica)
1 exacerbación en los 5 primeros años de evolución
No predictivo
Sexo femenino
Inicio con síntomas sensitivos
Inicio con síntomas de troncoencéfalo o cerebelo
En contra
Sexo masculino
Inicio con síntomas motores

Tabla 1. Factores clínicos predictivos del pronóstico de la esclerosis múltiple

Hay varios factores clínicos que podemos destacar como factores pronósticos de la enfermedad, como la edad, el género, la etnia, la clínica inicial, el intervalo entre el primer brote y el segundo y el curso evolutivo de la EM.

La edad: es un factor predictivo para la conversión precoz de SCA a EM tienen mayor riesgo los menores de 40 años y mayor riesgo de progresión de la enfermedad a partir de los 40 años [12]. Cuando la enfermedad se inicia a edades tempranas, parece tener mejor pronóstico inicialmente, aunque se alcanza niveles más altos de discapacidad a edades más tempranas. Cuando la enfermedad se inicia a edades más tardías, se asocia con mayor riesgo de conversión a un curso secundario progresivo con un inicio progresivo [12-15].

El género: Aunque el género como factor predictivo es controvertido, la mayoría de estudios coinciden en el mal pronóstico del género masculino en la progresión de la discapacidad, porque alcanzan EDSS mayores en menos tiempo y a una edad más temprana. Además la evolución de la enfermedad suele ser más grave [16-17, 12].

La clínica inicial: son varias las características a las que hay que atender en un primer brote ya que se relacionan con el pronóstico de la enfermedad, como el número de sistemas funcionales afectados la duración del déficit, si la clínica es mono o polisintomática, el grado de discapacidad que alcanza, si la recuperación es completa o no.

La neuritis óptica como inicio en la EM se considera un factor de buen pronóstico, al igual que la clínica sensitiva [18]. Esto fue corroborado posteriormente por Tintoré et al (2015) [12], quienes demostraron que los pacientes que debutan con una neuritis óptica tienen menor riesgo de alcanzar una EDSS de 3.0.

Otros autores han relacionado la afectación esfinteriana, motora o cerebelosa con un mal pronóstico [13,19].

La afectación multifocal se asocia con mayor riesgo de progresión. Levic et al (2010) demostraron que la afectación de más de tres sistemas funcionales en un mismo brote inicial, se asociaba con mayor discapacidad [20].

La duración del brote también es un factor predictivo. Cuando el paciente se recupera antes del mes, el pronóstico es más favorable y las secuelas tras este primer brote, constituyen un factor de mal pronóstico [20].

El intervalo entre primer y segundo brote: un periodo prolongado de este intervalo se relaciona con un buen pronóstico de la enfermedad. Se ha relacionado la conversión a formas progresivas con un periodo corto de tiempo entre el primer y segundo brote.

Numero de brotes en los 5 primeros años: hay estudios que revelan que una tasa de 3 o más brotes en los primeros 5 años se relaciona con un peor curso de la enfermedad. [21-23].

Curso evolutivo: las formas progresivas son más graves, los pacientes alcanzan mayor discapacidad y su mortalidad es más elevada [22-23].

Buen factor pronóstico	Mal factor pronóstico
Edad temprana al inicio	Edad avanzada al inicio
Sexo mujer	Sexo varón
Primer brote unifocal	Primer brote multifocal
Brote sin secuelas	Primer brote con secuelas
Bajo número de brotes en los primeros 5 años	Alto número de brotes en los primeros 5 años
Inicio con sintomatología visual	Inicio con sintomatología motora, cerebelosa y/o esfinteriana
Inicio como EMRR	Inicio como EMSP
Duración del primer brote menos de un mes	Duración del primer brote más de un mes
No alcanzar niveles altos de discapacidad el primer año de evolución	Discapacidad moderada en el primer año (EDSS>4)

Tabla 2. Factores clínicos pronósticos del curso de la enfermedad

4. EPIDEMIOLOGIA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

En las últimas décadas ha aumentado la actividad investigadora para estudiar la prevalencia e incidencia de EM.

La EM es más frecuente en mujeres que en varones (excepto en las formas progresivas donde se igualan). La relación hombre/mujer es aproximadamente de 1/3.

La distribución global de la carga de enfermedad no es uniforme. La enfermedad es muy rara en regiones tropicales y más común en zonas templadas.

Ya en 1995, Kurtzke describió una distribución geográfica para la EM basándose en los estudios epidemiológicos que había hasta esa fecha [24]. Según estos datos, la incidencia de EM aumenta conforme aumenta la latitud de ambos hemisferios. Se considera zonas de alta prevalencia aquellas que presentan, al menos 30 casos por cada 100000 habitantes: norte y centro de Europa, norte de Estados Unidos, sur de Canadá y el sur de Australia de Nueva Zelanda. Zonas de mediana prevalencia son aquella que presentan prevalencias de entre 5 y 30 casos por cada 100000 habitantes: sur de Europa, sur de Estados Unidos, algunas partes del norte de África y del sur de África, oriente medio y la India. Regiones con una prevalencia menos a 5/100000 son de baja prevalencia como Japón, China, Sudamérica y resto de América Latina. Es prácticamente inexistente entre los nativos inuit de Alaska y en los indígenas de África ecuatorial. (Figura 3)

En un análisis realizado en 2011 de 321 estudios de prevalencia, se encontró y confirmó una fuerte asociación entre la latitud y la prevalencia [25]. Los autores ajustaron por el año del estudio y por la distribución del alelo HLA-DRB1, encontrando un gradiente positivo de latitud en Italia.

Aun así, el concepto de la asociación de la enfermedad con la latitud está siendo aún debatido. Algunos estudios recientes postulan que el gradiente en el Hemisferio Norte ha desaparecido, aunque la asociación con el hemisferio sur se mantiene [26].

La enfermedad es más frecuente en la raza caucásica (raza blanca europea) y menos frecuente en la raza negra o asiática, que son razas de bajo riesgo.

Las poblaciones de emigrantes tienden a adquirir la incidencia de sus nuevos lugares de residencia, a pesar de conservar las raíces genéticas. Esto no solo sucede en hijos de emigrantes, sino también en los propios individuos que emigraron, siempre y cuando lo hicieran antes de los 15 años de edad.

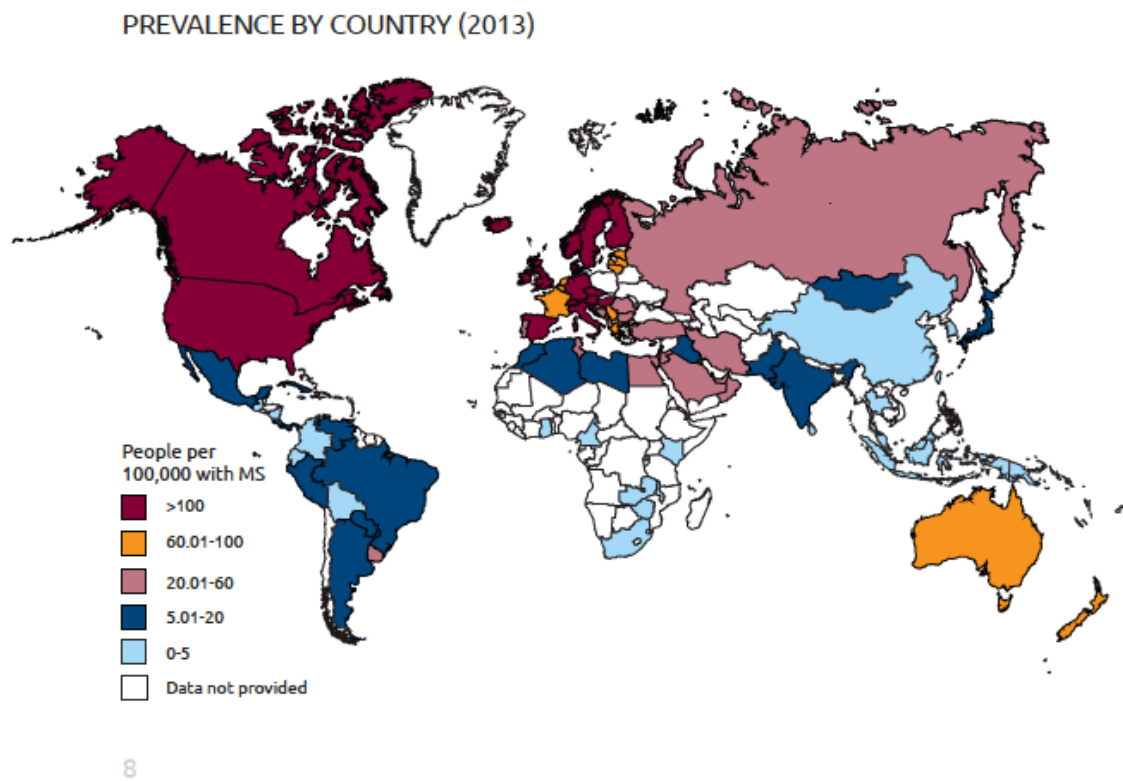


Figura 3. Prevalencia mundial de la EM (Multiple Sclerosis International Federation)

5. GENÉTICA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La EM es una enfermedad de etiología desconocida y compleja, con más de 100 genes relacionados [27] y con varios factores de riesgo ambientales confirmados [28,29] (Figura 4)

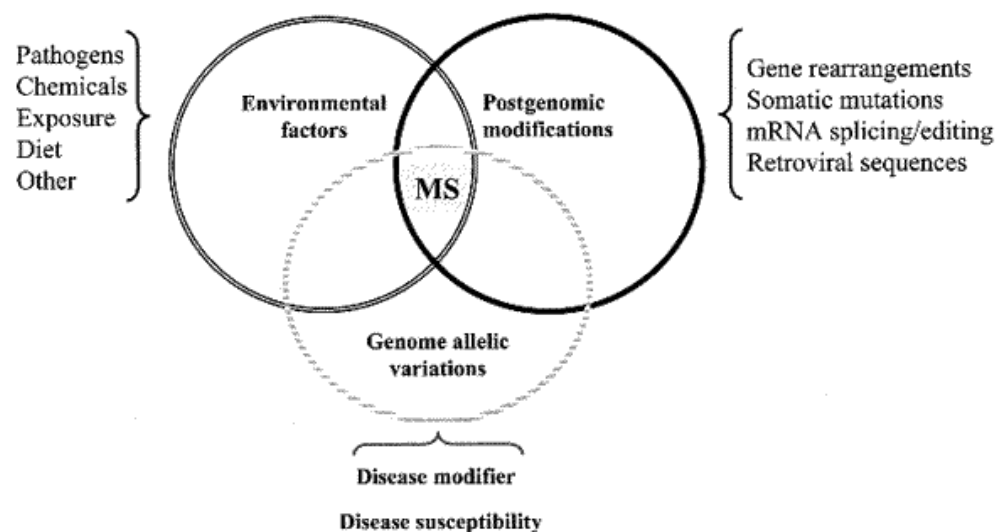


Figura 4. Etiología multifactorial de la EM. Compston et al (1)

Poser sugirió que el inicio de las mutaciones genéticas en la enfermedad fue en Escandinavia en el primer milenio y su posterior propagación ocurrió tras las migraciones e invasiones de los vikingos. Y esta hipótesis se sustenta en el hecho de que la prevalencia de EM es mayor en Islandia, Escandinavia y países con

descendientes de estos países como Estados Unidos, Canadá, Australia y Nueva Zelanda.

La región del genotipo más estudiado y asociado con la EM es el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) [30], localizado en el brazo corto del cromosoma seis región 2 bandas 1 y 3 (cromosoma 6p21-23). A pesar de que esta asociación, fue descrita hace más de 30 años [31], no se conocen con exactitud los mecanismos por los que el CMH, también conocido como HLA (Human Leukocyte Antigen), y en especial la región de clase II de este, incrementa la susceptibilidad a padecer la enfermedad.

El sistema HLA hace referencia al conjunto de glicoproteínas de membrana que determinan la especificidad del reconocimiento antigénico por parte los linfocitos T.

En una región de un tamaño aproximado de 3'5 Mb en el brazo corto del cromosoma 6 (6p23.1) se encuentran los genes del complejo principal de histocompatibilidad humano, junto con otros genes relacionados con la respuesta inmunológica. Se distinguen los genes de las cadenas a de las moléculas de clase I (HLA-A, B, C, E, F y G) y los genes que codifican para las cadenas a y b de las moléculas de clase II (HLA-DR, DQ, DP, DM y DO). La primera referencia de una asociación entre genes del HLA y Esclerosis Múltiple fue la existente con el haplotipo HLA-A*03 y B*07 [32].

La especificidad serológica DR2, que engloba a los alelos de clase II HLA-DRB1*15 y HLA-DRB1*16, se encuentra en desequilibrio de ligamiento con los anteriores y también se asociaba con un mayor riesgo de desarrollar la Esclerosis Múltiple [33,34].

Actualmente se considera que el haplotipo de clase II que incluye los alelos DRB1*15:01 (Figura 5) - DRB5*01:01 - DQB1*06:02 - DQA1*01:02 (también conocido como haplotipo DR15) es el principal marcador genético de riesgo [35-37]. El alelo HLA-DRB1*15:01 se encuentra significativamente aumentado en pacientes de Esclerosis Múltiple y su presencia aumenta 3.5 veces el riesgo de desarrollar la enfermedad en población sueca [38]. La mayor frecuencia de HLA-DRB1*15:01 se observó también en otras poblaciones incluida la española (OR= 2.69 - 3.1) [39]. Además de este efecto directo, existen interacciones epistáticas entre HLA-DRB1*15:01 y otros genes de HLA de clase I y clase II [40].

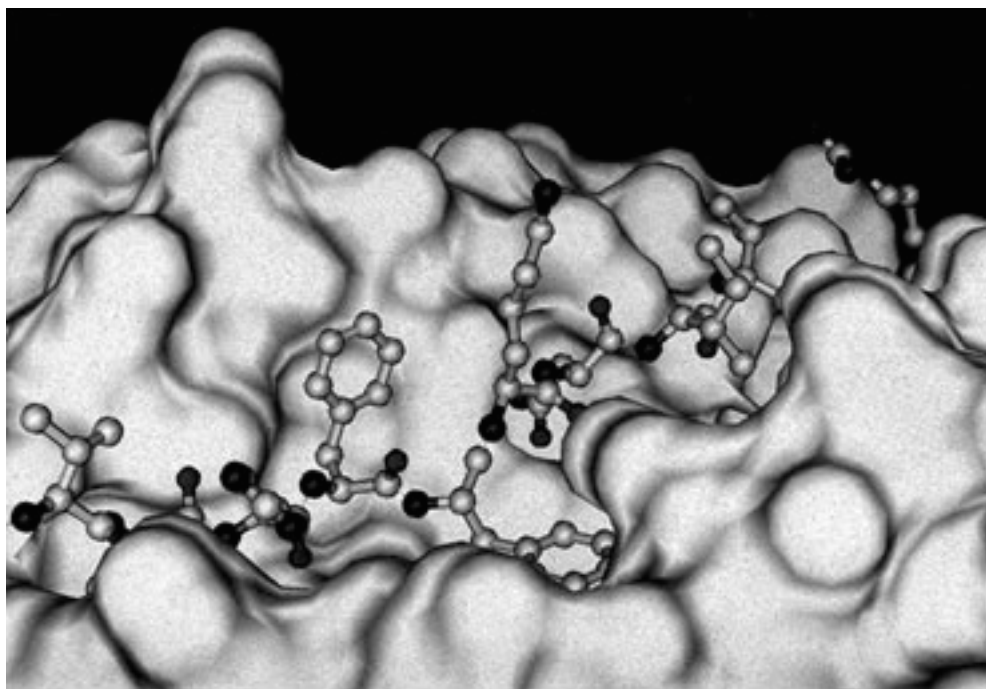


Figura 5. Representación de la estructura de HLA-DRB*1501

La población de Cerdeña constituye una comunidad genética única con una alta prevalencia de EM, pero también de otras enfermedades autoinmunes y este fenómeno no se extiende al resto de Italia. La frecuencia de DR15 (HLA-DR2) es baja en Cerdeña, y en cambio, en esta región la enfermedad para estar asociada con los haplotipos DR4 y DR3, que también se han encontrado en España y Turquía.

En los últimos años están emergiendo estudios genómicos de asociación (GWAS/genome-wide association studies) que han identificado múltiples loci que aumentan la susceptibilidad de padecer EM y no relacionados con el HLA [41]. Se han analizado 116,000 sujetos y se han detectado más de 200 variaciones genéticas.

Estos nuevos marcadores genéticos están asociados a un mayor riesgo a desarrollar EM, , como por ejemplo polimorfismos presentes en los genes de los receptores de las interleuquinas 2 y 7 (IL2RA - IL7R; OR= 1.3 - 1.24, respectivamente; [42]), o con un papel protector como es el caso de STAT3 (OR= 0.87; [43]) o CD58 (OR= 0.82; [44]). En la región 19q13 se han detectado marcadores de riesgo. En el "Extended LRC" se describió la existencia de un microsatélite en el intrón 1 de ApoC2 (Apolipoproteína C2, 19q13.2) que incrementaba el riesgo de desarrollar Esclerosis Múltiple [45]. También en el "Extended LRC", alelos de otras apolipoproteínas como el e4 de la ApoE se relacionan con un peor curso de la enfermedad [46].

6. AGREGACIÓN FAMILIAR EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La agregación familiar de la EM fue ya reconocida a finales del siglo XIX [47] y ha sido bien documentada en los últimos años gracias a los estudios de epidemiología genética [48].

Existe una susceptibilidad genética a padecer la enfermedad y se cree que ésta viene dada por una interacción de numerosos genes independientes [49,50]. Se ha defendido la posibilidad de que en las familias con una alta recurrencia de casos actuaran un conjunto de pocos genes [51], pero recientemente se ha especulado también con la hipótesis de una mayor agregación de alelos que incrementan la susceptibilidad a padecer EM en estas familias.

El estudio de las familias con varios pacientes con EM se ha llevado a cabo mayoritariamente con vistas a identificar los marcadores genéticos que pudieran ser transmitidos junto con la enfermedad.

Así mismo también se ha estudiado si determinadas características clínicas se ven influenciadas por el hecho de tener más familiares con la enfermedad o si hay concordancia clínica entre los familiares de una misma familia. En el momento actual, está aún por demostrar que las formas familiares de EM (EMF) tengan una particular historia natural debido a la influencia de factores genéticos o ambientales compartidos [52,53].

7. ESTUDIOS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE FAMILIAR

Se han realizado numerosos estudios sobre pacientes con EMF utilizando muestras locales.

En estudios en formas familiares en gemelos con EM se ha observado un mayor riesgo relativo y se han demostrado diferencias entre hermanos y hermanastros, con un mayor riesgo los hermanos maternos que los paternos 3,11% VS 1,89%; $p=0,006$), por lo que se postula un efecto parenteral materno de origen en la susceptibilidad de la EM [54].

Los estudios poblacionales realizados muestran una prevalencia de EM familiar que varía desde un 10% aproximadamente en estudios del sur de Europa [55] incluyendo los estudios de estas características realizados en España [56,57,58], un 20% en los estudios realizados en Canadá, [59,60].

Compston y Coles (2008) (1) encontraron que el riesgo se incrementaba según el grado de parentesco, aceptándose un 3-5% en familiares de primer grado y del 1% en familiares de segundo.

Los estudios con gemelos son numerosos y han mostrado tasas de concordancia en monocigotos de del 25% y en dicigotos del 3% al 7%. [61]

No se ha demostrado un mayor riesgo a padecer la enfermedad en personas adoptadas. Estos datos hablan a favor de que un mayor riesgo se asocia a factores

genéticos más que a los ambientales [62].

Un meta-análisis publicado en 2013 por O’Gorman, encontró más de 500 estudios sobre el riesgo familiar en la EM [63] y estima de forma global la heredabilidad en EM en un 54%, y entre el 18-24% de esta heredabilidad se puede explicar por los loci ya conocidos (incluyendo un 11% por HLA-DRB1*). El riesgo global para gemelos fue de 16.8%

Encuentra el mayor riesgo en gemelos, un 16.8% y en dos padres afectados y determina un mayor riesgo de padecer EM entre hermanos que en padres e hijos y en hermanastros que en tíos/tías y sobrinos/sobrinas, lo que sugiere, como comentamos previamente, el valor de factor ambiental. (Figura 6).

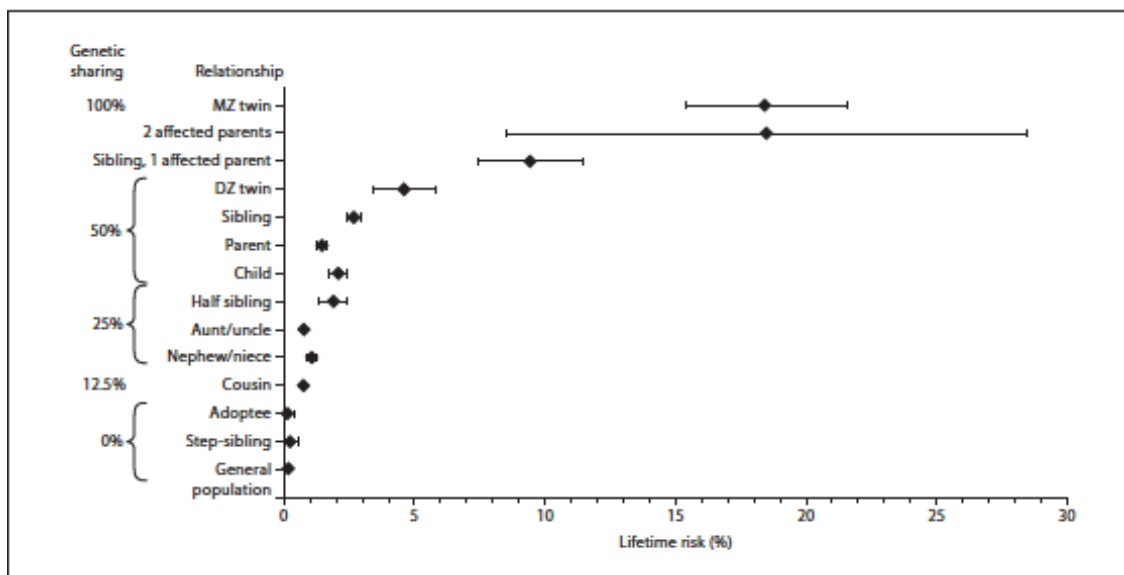


Figura 6. Riesgo de padecer EM según el grado de parentesco. O’Gorman

El mayor estudio realizado en familias de EM se realizó en Canadá y analizó 16.000 pacientes. Los resultados mostraron que el riesgo de que el hijo de dos padres afectados por EM padezca la enfermedad es del 30%, y la enfermedad se manifiesta durante la infancia o adolescencia. Cuando sólo uno de los dos padres tiene EM, el riesgo genético es bajo (2% a 5%), siendo mayor de madre a hija que de madre a hijo, padre a hija o padre a hijo [64].

Hay pocos estudios sobre el curso natural de la EMF y hasta ahora los resultados han sido controvertidos, ya que no se ha demostrado una evolución diferente con respecto a la forma esporádica.

Hensiek (2007) [52] concluyó que la forma familiar no era más agresiva que la esporádica, aunque sí aumentaba la probabilidad de progresión de la discapacidad.

Ebers examinó a 1044 pacientes con EM esporádica y familiar en el año 2000 (59) durante 25 años en London, Ontario, Canadá y no encontró diferencias clínicas en el curso clínico de la enfermedad entre ambos grupos, en el tiempo hasta alcanzar EDSS elevadas, como 6,8 o 10 y tampoco en las características demográficas que estudió (Figura 7). Además Ebers no demostró diferencias en el curso clínico de la enfermedad según el grado de parentesco al comparar pacientes con una EM esporádica, pacientes con familiares primer grado plus (más de un familiar afectado y al menos uno de primer grado), primer grado y segundo/tercer grado (Figura 8).

ESCLEROSIS MÚLTIPLE FAMILIAR: CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES RESPECTO A LA FORMA ESPORÁDICA

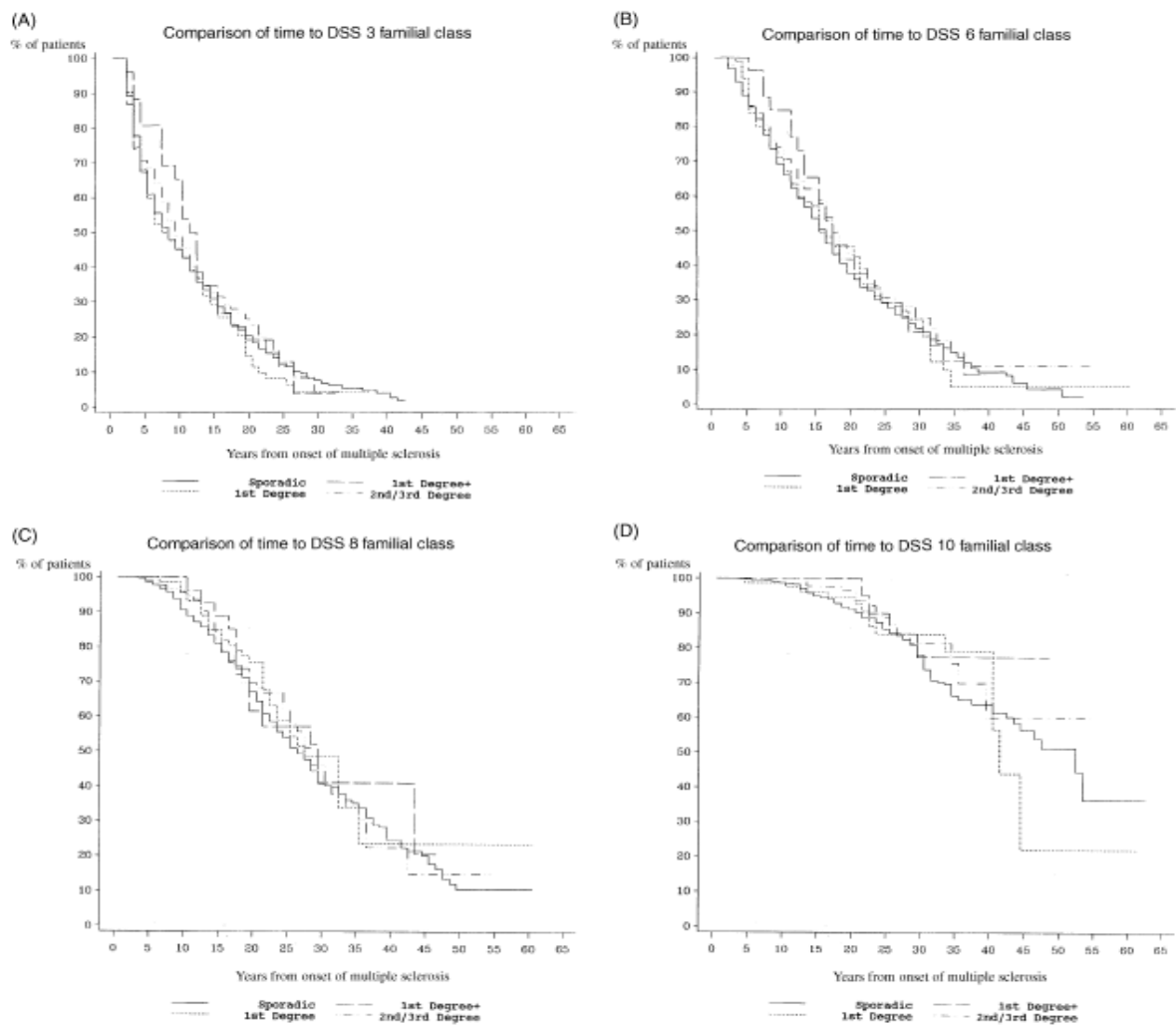


Figura 7. Análisis de supervivencia del tiempo hasta alcanzar una EDSS de 3 (A), de 6 (B), de 8 (C) y de 10 (D) que compara pacientes con EM esporádica, pacientes con un familiar de primer grado plus, primer grado y segundo/tercer grado. Ebers et al (45).

	<i>n</i>	Sporadic % (SD)	First degree plus	First degree	Second/third degree	<i>P</i>
Attack recurrence rate						
First year	702	26.4 (1.9)	10.0 (6.7)	35.1 (6.3)	32.4 (5.7)	0.12*
Second year	646	24.9 (1.9)	22.2 (9.8)	38.5 (6.7)	37.1 (6.1)	0.05*
Interval between first and second attacks (years)	695	3.9 (0.38)	6.3 (1.4)	3.0 (0.45)	3.7 (0.64)	0.07 [†]
Onset of progressive deficit (years)	513	9.9 (0.38)	14.4 (1.4)	10.3 (1.0)	10.0 (1.2)	0.15 [†]

Primary progressive patients were excluded from this analysis. * *P* values are derived from χ^2 test; [†] *P* values are derived from one-way ANOVA. Attack recurrence rate is defined as (number of patients with more than one attack)/(number of patients with at least one attack in the first year). For the second year, this parameter is defined as (number of patients with an attack in the first and second years)/(number of patients with at least one attack in the first year).

Figura 8. Características clínicas de la EM al comparar grupos de pacientes con una enfermedad esporádica, familiares de primer grado plus, primer grado y segundo/tercer grado.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Los estudios con pacientes con formas familiares de la enfermedad son necesarios para profundizar en el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de la EM.

Un mayor conocimiento de las características clínicas de la enfermedad y la confirmación de si éstas se ven influenciadas por el hecho de tener más familiares con la enfermedad, nos permitiría establecer nuevas estrategias diagnósticas, terapéuticas e incluso preventivas.

Existen numerosos estudios que estudian la prevalencia y el riesgo de tener EM en las formas familiares, pero son pocos los que analizan las características epidemiológicas y las características clínicas de la propia enfermedad en estas formas y las comparen con las formas no familiares o esporádicas.

Proponemos un estudio con una gran población de pacientes de diversas nacionalidades y razas, que nos aportará información sobre cómo se comportan las formas familiares de EM y nos ayudará a tomar decisiones adecuadas con nuestros pacientes en cuanto a su tratamiento y seguimiento.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. OBJETIVO PRIMARIO

- Comparar características demográficas y clínicas de la esclerosis múltiple entre formas familiares y formas esporádicas.

2. OBJETIVO SECUNDARIO

- Estudiar diferencias entre características epidemiológicas y de la esclerosis múltiple en relación con el grado de parentesco en formas familiares de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Los pacientes de este estudio, están en seguimiento en diferentes centros especializados en Esclerosis Múltiple, entre ellos nuestro centro, el Hospital Universitario Virgen Macarena, centro de referencia nacional CSUR desde el 20 de Diciembre de 2012.

Estos paciente son evaluados por un neurólogo cualificado y especializado en EM al menos cada 6 meses y cada vez que se sospeche un brote de la enfermedad.

Los neurólogos especialistas en EM y los centros en los que se han evaluado los pacientes y recogido datos son:

- R. Alroughani, Amiri Hopsital, Kuwait.
- C. Boz, Farabi Hopspital, Turkey.
- H. Butzkueven, Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australia.
- J. Chapman, Sheba medical Center, Tel Aviv, Israel.
- E. Cristiano, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina.
- F Grand'Maison , Charles LeMoynes Hopspital, Montreal, Canada.
- O. Gray, MD, Royal Victoria Hospital, Belfast, United Kingdom
- J. Herbert, New York University MS Comprehensive Care Center, New York, USA
- D. Horakova, MD, Charles University Prague, Czech Republic
- L. Kappos MD, University Hospital Basel, Switzerland
- T. Leist MD, Jefferson Comprehensive MS Center, Philadelphia, USA

- T. Petersen, MD, Denmark
- D. Pöhlau MD, Asbach, Germany
- M. Trojano, MD, Bari, Italy
- F. Verheul MD, Gouda, Netherlands.

Se utilizó la base de datos MSBASE (MS Base International Registry) (www.msbase.org) para registrar y hacer un seguimiento prospectivo de los pacientes, por lo que las variables estudiadas son introducidas inmediatamente tras cada visita y quedan registradas en la base. Posteriormente son analizadas de forma retrospectiva.

En cada visita del paciente a la consulta, se evalúa si ha tenido algún brote y su grado de discapacidad medida mediante EDSS o Escala de Discapacidad de Kurtzke. También es posible recoger resultados de pruebas paraclínicas, tratamiento modificador de la enfermedad o sintomático e incluso alguna condición médica relevante.

Se recogen datos de pacientes de MSBASE desde el 15 de Enero de 2005 hasta el 14 de Abril de 2016.

Se recogieron datos únicamente de los centros que participan en MSBASE y que habían introducido pacientes con EMF en la base de datos.

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohortes observacional retrospectivo en pacientes recogidos en MS Base International Registry.

Todo paciente en esta base queda anonimizado y se requiere un consentimiento informado (ANEXO 2) en el que el paciente acepte que sus datos puedan ser utilizados para investigaciones posteriores.

2. POBLACION DE ESTUDIO

i. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes diagnosticados de Esclerosis Múltiple en cualquiera de sus formas evolutivas (Remitente Recurrente, Primaria Progresiva, Secundaria Progresiva).
- Historia familiar positiva de Esclerosis Múltiple.
- Deberán cumplir un grado de parentesco de consanguinidad de primer, segundo grado o tercer grado.
- Pacientes que firmen el consentimiento informado requerido.

ii. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Quedarán excluidos todos los pacientes, que a pesar de presentar historia familiar de Esclerosis Múltiple tengan un grado de parentesco mayor a tercer grado.

3. VARIABLES DEL ESTUDIO

I. Características epidemiológicas.

- Género.
- Edad al inicio de los síntomas: queda definida como la edad en la que los pacientes presentaron su primer síntoma sugestivo de esclerosis múltiple.
- Edad al diagnóstico de la enfermedad: edad en la que el paciente fue diagnosticado de esclerosis múltiple, según criterios de 1983 o McDonald 2010.
- País de nacimiento.
- Situación laboral: empleado/a, desempleado/a, estudiante, jubilado/a y amo/a de casa.
- Estado civil: definido como la situación del paciente determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio o ciertos derechos y deberes. Se aceptaron los siguientes: Casado/a, separado/a judicialmente, divorciado/a, soltero/a, viudo/a, conviviente.
- Nivel de educación:
 - Educación básica y dentro de ella educación primaria y secundaria. La educación primaria comprende entre 6 y 8 años de escolaridad, aunque varía entre los diferentes países y la educación secundaria corresponde a la adolescencia, se caracteriza por la

transición de la educación primaria obligatoria y la superior.

- Educación media superior, caracterizada por formación directa y practica para un oficio específico.
- Educación superior, que se imparte en las universidades.

ii. Características de EM:

- Curso de EM: Síndrome clínico aislado (SCA), remitente-recidivante (EMRR), primaria progresiva (EMPP), secundaria progresiva (EMSP). Se acepta el tipo de EM que el paciente presentaba en el momento de la extracción de los datos.
- Tiempo desde SCA hasta EMRR: Años desde el primer brote (SCA) en el que no cumple criterios de EMRR hasta la conversión a EMRR definida, que será el segundo brote.
- Tiempo desde EMRR a EMSP: años desde la fase de la enfermedad definida por la existencia de brotes hasta la progresión clínica sin estos brotes y conversión a EMSP.
- Localización primer brote: troncoencéfalo, visual, medular, supratentorial.
- Tiempo hasta alcanzar una EDSS de 4.0. Años en los que los pacientes han alcanzado una EDSS de 4.0 desde el inicio de los síntomas. Se definió la EDSS basal como la puntuación más

cercana al inicio de los síntomas dentro del primer año de evolución de la enfermedad. (Anexo 1).

- Numero de brotes y tasa anualizada de brotes en los 5 primeros años desde el inicio de la enfermedad (primer síntoma)

iii. Formas familiares

- Parentesco de consanguinidad: es la relación que existe entre las personas unidas por un vínculo de sangre es decir, que comparten al menos un ancestro. Los grados se determinan por el número de generaciones que separan a los dos parientes. En los pacientes que tenían varios familiares diagnosticados de esclerosis múltiple, se analizaron los grados más cercanos.
 - Primer grado: padres e hijos.
 - Segundo grado: hermanos, abuelos, nietos.
 - Tercer grado: tíos, bisabuelos y bisnietos.

4. MSBASE INTERNATIONAL REGISTRY

MSBase es una base de datos internacional para compartir y evaluar datos de pacientes de EM.

Se trata de una plataforma web (MSBase) que ha sido diseñada para recolectar datos de forma prospectiva en estos pacientes. Es completamente observacional y permite que la colaboración de los neurólogos contribuya a proporcionar avances en cuanto al diagnóstico, tratamiento y progresión de la enfermedad.

Es posible revisar datos agregados y compararlos con otros centros o con la base de datos al completo.

MSBase facilita la colaboración entre investigadores creando subestudios que puede iniciar cualquiera de los investigadores asociados, de carácter regional, nacional e internacional. La participación es voluntaria y requiere una aprobación por parte del líder del subestudio. (Figura 9)

Actualmente hay registrados en la base 52633 pacientes, somos 381 miembros de la plataforma y 115 centros en los que se recogen datos en 33 países diferentes.

Registry Overview

The MSBase Registry is an international online registry for MS clinical researchers. It is a *free* tool for electronic data collection, sub study management, and online Investigator collaboration with Multiple Sclerosis Researchers worldwide.

The Registry collects and aggregates coded patient data from routine clinic visits for studies of MS regionally, nationally or globally, with a fully customisable sub-study functionality and flexible electronic case report form.

This research tool can be used by MS clinics contributing data to MSBase to participate in global analyses or to run their own studies.

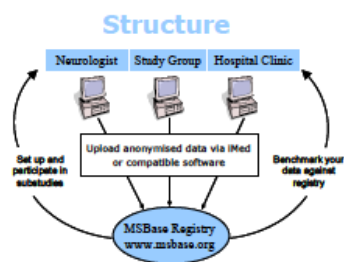
Anonymity of Data

Patients in the MSBase Registry are identified by an assigned identification code (ID). Any identifying details are removed from the record before reaching the registry.

Registry Objectives

The objectives of the Registry are to:

- Provide a platform for the conduct of observational studies on MS 'real world' data
- Minimise the cost, time and setup of studies of MS with an electronic data collection solution
- Encourage global research collaboration



Ethical Requirements

- Ethics approval or exemption is required
- Patient consent is required

Benefits of membership

- Participation in a worldwide database that allows the benchmarking of your centre's data against the registry
- Communication with neurologists worldwide via email correspondence
- Participation in sub-studies with local and international neurologists
- Opportunity to develop sub-studies using a free system for identification of potential collaborators, communication, data quality assurance and data management
- Participation in MS research without additional case report forms (for those using a compatible local electronic documentation system)

Sponsor

The Registry is sponsored by the MSBase Foundation, a health related charity which is incorporated in Melbourne, Australia.

The Foundation seeks sponsorship from Industry, Government and other granting bodies.

Figura 9. MSBase brochure

5. ANALISIS ESTADISTICO

Las variables categóricas han sido expresadas mediante frecuencias y porcentajes y su asociación ha sido comprobada mediante el test de Chi-cuadrado.

Las variables continuas han sido expresadas en medias y desviación estándar (SD) o medianas y rango intercuartil (IQR) y comparadas usando la prueba de t de Student o la prueba de Mann-Whitney.

Tiempo de segundo brote, tiempo en convertir a EMSP y hasta alcanzar EDSS 4.0 fueron analizadas usando el método de regresión de Cox (proportional hazard model) Se valoró la proporcionalidad en los riesgos mediante los residuos de Schonfeld.

La tasa anualizada de brotes se comparó usando intervalos de confianza al nivel de 95% según una distribución de Poisson.

En todos los análisis se estableció un nivel de significación estadística de $p < 0.05$.

Todos los análisis se realizaron mediante el sistema Stata versión 14 (StataCorp, College Station, Texas).

RESULTADOS

RESULTADOS

1. RESULTADOS GENERALES

Analizamos 17.739 pacientes diagnosticados de Esclerosis Múltiple, de ellos 1194 tenían uno o más familiares diagnosticados de EM y 16.454 presentaban una EM esporádica. La prevalencia de EM familiar en nuestra cohorte es del 7.25%.

Los datos de estos pacientes proceden del registro de 14 países diferentes y de 39 centros diferentes. (Figura 10 y tabla 3).

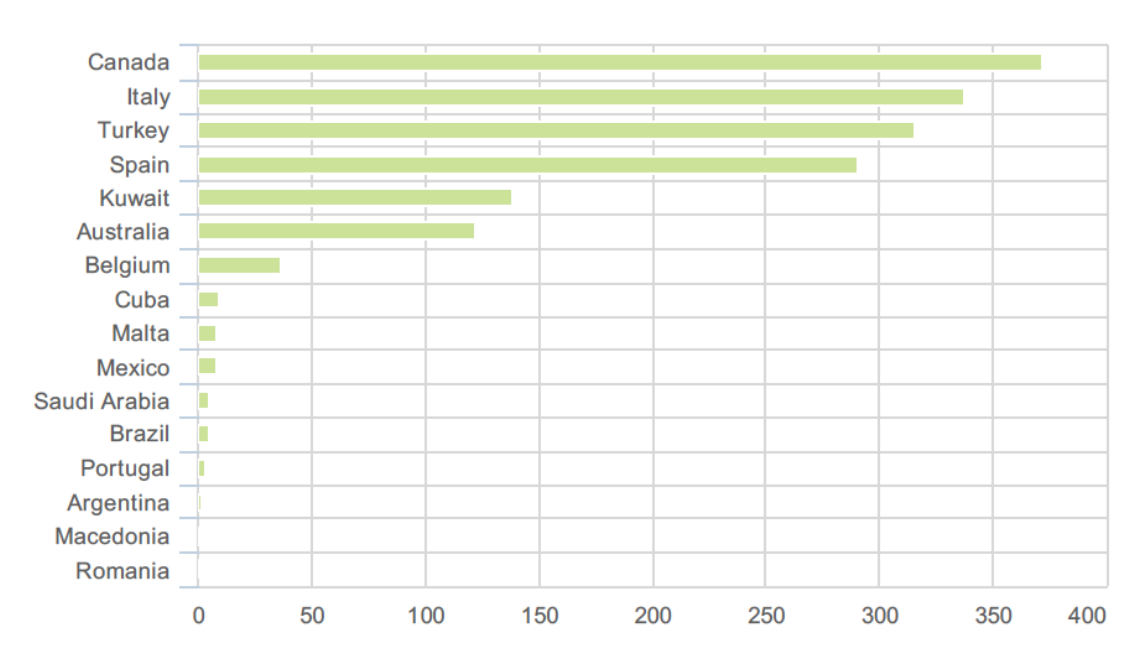


Figura 10. Número de pacientes con EM familiar reclutados por país

País	EM familiar (n=1194) – n (%)	EM esporádica (n=16454) - n (%)
Argentina	2 (0.6)	360 (99.4)
Australia	32 (3.7)	838 (96.3)
Bélgica	36 (5.4)	631 (94.6)
Brasil	5 (2.9)	167 (97.1)
Canadá	323 (24.7)	985 (75.3)
Italia	292 (5.3)	5231 (94.7)
Kuwait	127 (9.9)	1153 (90.1)
Macedonia	1 (2.3)	42 (97.7)
Malta	8 (7.6)	98 (92.5)
México	8 (10.3)	70 (89.7)
Rumanía	1 (3.9)	25 (96.1)
Arabia Saudí	5 (6.3)	74 (93.7)
España	270 (8.6)	2861 (91.4)
Turquía	84 (3.9)	2054 (96.1)

Tabla 3. Numero de pacientes con esclerosis múltiple familiar y esporádica reclutados por países.

2. RESULTADOS DE CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS.

En cuanto a las **características epidemiológicas**, de los pacientes con EM familiar el 69,9% fueron mujeres y en el grupo de EM esporádica un 69.7%.

Analizamos el **estado civil, la situación laboral y el nivel de educación** de los pacientes tanto con EM familiar como con EM esporádica. Alrededor de un 30% de los pacientes de ambos grupos están casados, (tabla 4 y figura 11), un 25% empleados, (tabla 5 y figura 12) y en torno a un 10% han acudido a la universidad o tienen educación secundaria superior. (Tabla 6 y figura 13).

Categoría	EM esporádica (%)	EM familiar (%)
Conviviente	351 (16,5)	77 (6,4)
Divorciado/a	176 (1,06)	18 (1,5)
Casado/a	5971 (36,2)	370 (30,9)
Separado/a	168 (1,02)	25 (2,09)
Soltero/a	2265 (12,7)	172 (14,4)
Viudo/a	82 (0,4)	8 (0,6)
No reportado	7441 (45,2)	524 (43,8)

Tabla 4. Estado civil

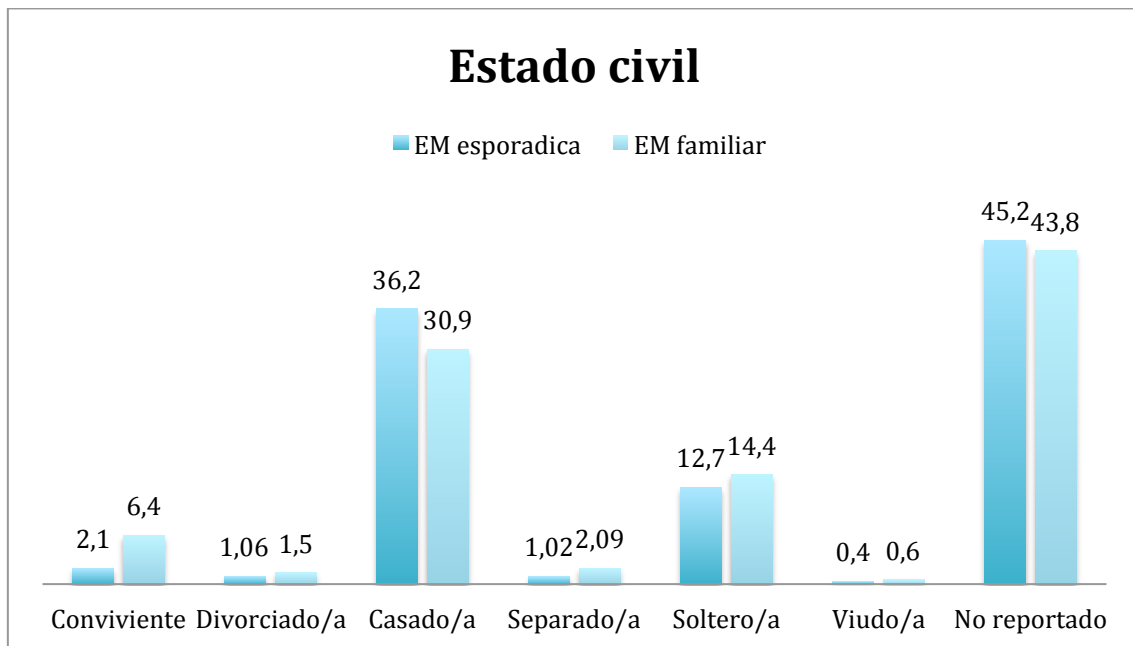


Figura 11. Estado civil de los pacientes con EM y esporádica.

Categoría	EM esporádica (%)	EM familiar (%)
Empleado	4168 (25,3)	351 (29,4)
Amo/a de casa	2547 (15,4)	126 (10,5)
Jubilado	465(2,8)	51(4,2)
Estudiante	768 (4,6)	33(2,7)
Desempleado	721 (4,38)	81 (6,8)
No reportado	7785 (47,3)	552 (46,2)

Tabla 5. Situación laboral

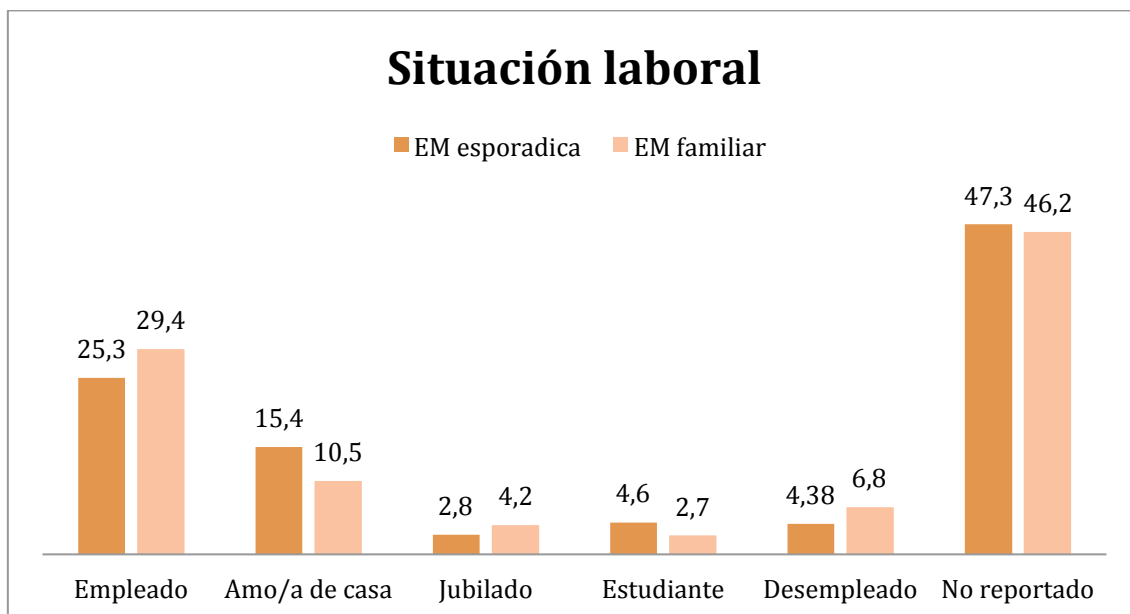


Figura 12. Situación laboral de los pacientes con EM y esporádica.

	EM esporádica	EM familiar
Educación básica	1698 (10,31)	61(5,1)
Educación media	1179 (10,8)	90 (7,5)
Educación superior media	1252 (7,6)	105 (8,8)
Universidad	2042 (12,4)	135(11,3)
No reportado	9683 (58,8)	803 (67,25)

Tabla 6. Nivel de educación.

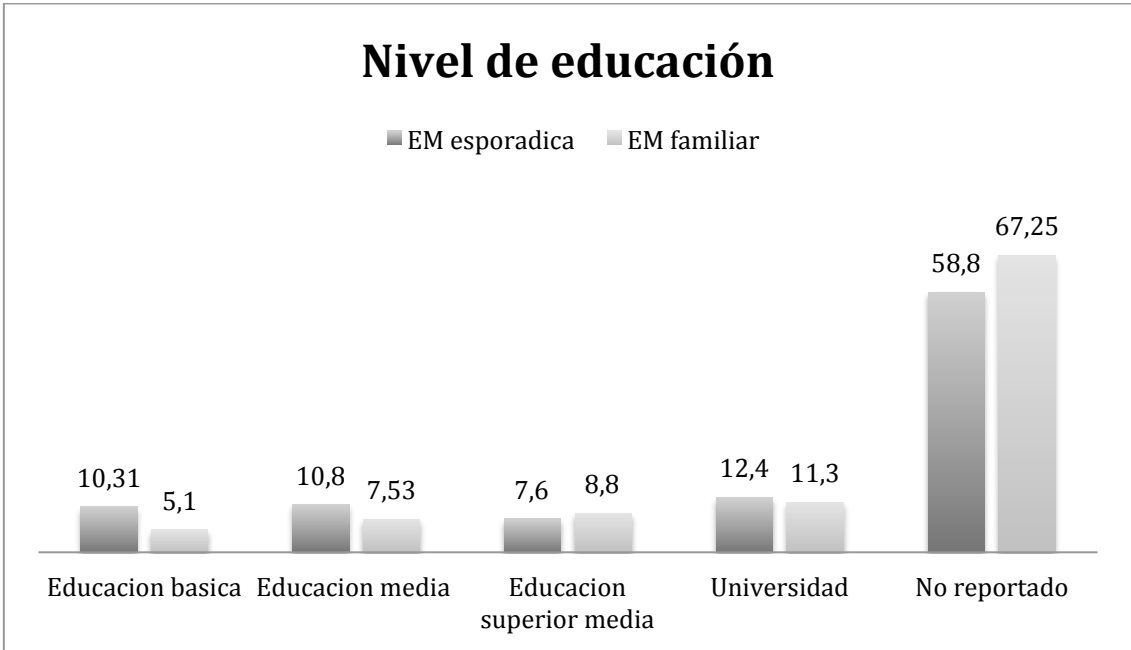


Figura 13. Nivel de educación de los pacientes con EM y esporádica.

3. RESULTADOS DE CARACTERÍSTICAS DE EM

Cuando analizamos **la edad en la que aparecen los primeros síntomas**, encontramos que en el grupo familiar el inicio de la enfermedad ocurre en pacientes más jóvenes, en torno a los 28,1 años de mediana (22.5-35.9) y más tarde en el grupo no familiar, 29.5 años de mediana (23.2-37.2) con una diferencia estadística significativa ($p=0,0009$).

El diagnóstico de EM se realiza a una edad más temprana en el grupo familiar, a los 32,4 años de mediana (25.6-35.9) que en los pacientes con EM esporádica, que se realiza en torno a los 33,2 años (26.5-41.3), ($p=0,03$)

Según el **tipo de EM** en el momento en el que se recogen los datos, 12.935 pacientes están diagnosticados de EMRR, 808 en el grupo familiar (67.7%) y 12127 en el no familiar (73.7%) (Tabla 7).

Tipo de EM	EMF(n=1194)	EM no familiar (n=16454)
SCA	63 (5.3)	1149 (7.0)
RRMS	808 (67.7)	12127 (73.7)
PRMS	14 (1.2)	271 (1.7)
PPMS	58 (4.9)	666 (4.1)
SPMS	227 (19.0)	1736 (10.6)
No recogido	24 (2.0)	505 (3.1)

Tabla 7. Tipos de EM en nuestra muestra.

En cuanto a la **localización del primer brote**, no hay preferencia en la familiar, así como sí la hay en la esporádica, en la que hay una mayor número de primeros brotes que cursan con síntomas visuales. (Tabla 8). Este análisis únicamente se realizó en las formas remitentes-recidivantes.

Localización del primer brote	EMF (n=1194)	EM no familiar (n=16454)	p
Troncoencéfalo	257 (21.5)	3790 (23.0)	0,467
Visual	264 (22.1)	4225 (25.7)	0,019
Medular	312 (26.1)	4277 (26.0)	0,627
Supratentorial	314 (26.3)	4428 (26.9)	0,693

Tabla 8. Localización del primer brote de la enfermedad.

La EDSS en el momento del diagnóstico fue similar en ambos grupos tanto la recogida dentro de los 6 primeros meses como dentro del primer año. La mediana fue una EDSS de 2.0 (1.0-3.0) en ambos grupos. (Anexo 1).

También analizamos **el número y la tasa anualizada de brotes en los 5 primeros años** de evolución de la enfermedad en ambos grupos y observamos que los pacientes con una EM familiar tienen mayor número de brotes (media de 1.69 VS 1.32, $p < 0.0001$) y una mayor tasa anualizada de brotes en los primeros 5 años (0.34, 95%IC=0.32-0.35 VS 0.26, 95%IC=0.26-0.27, $p < 0,0001$), con una diferencia estadísticamente significativa. Los pacientes diagnosticados de EMPP fueron eliminados de este análisis.

Evaluamos en 13549 pacientes con SCA, los **años para convertir a una EMRR**. En la forma familiar la mediana fue de 1.73 años (0.45, 5.59) y en la forma esporádica de 1.57 años (4.6, 13.7), ($p=0,0567$).

El análisis de supervivencia nos muestra que el **intervalo entre el primer y el segundo brote** es menor en los pacientes con una EMF que los pacientes con forma esporádica (hazard ratio [HR] 1.20 (95%IC=1.13-1.29), $p>0,001$; figura 14).

1788 pacientes de nuestra muestra progresan de EMRR a EMSP, **y analizamos el tiempo hasta alcanzar esta progresión**. Los pacientes con una forma familiar alcanzan una forma progresiva en 10.01 años de mediana (5.04-14.18) y los pacientes con una EM esporádica en 8.35 (4.60, 13.73), ($p=0,0995$). En el análisis de supervivencia utilizando un análisis multivariante con el modelo de regresión de Cox, observamos los pacientes con una EMF alcanzan antes una EMSP (hazard ratio [HR] 1.32 (95%IC=1.15-1.51), $p>0,001$, figura 15).

Aproximadamente el 50% de los pacientes con formas familiares alcanzan una forma progresiva tras 30 años de evolución y en las formas esporádicas esta progresión se retrasa hasta los 40 años en un 50% de ellos.

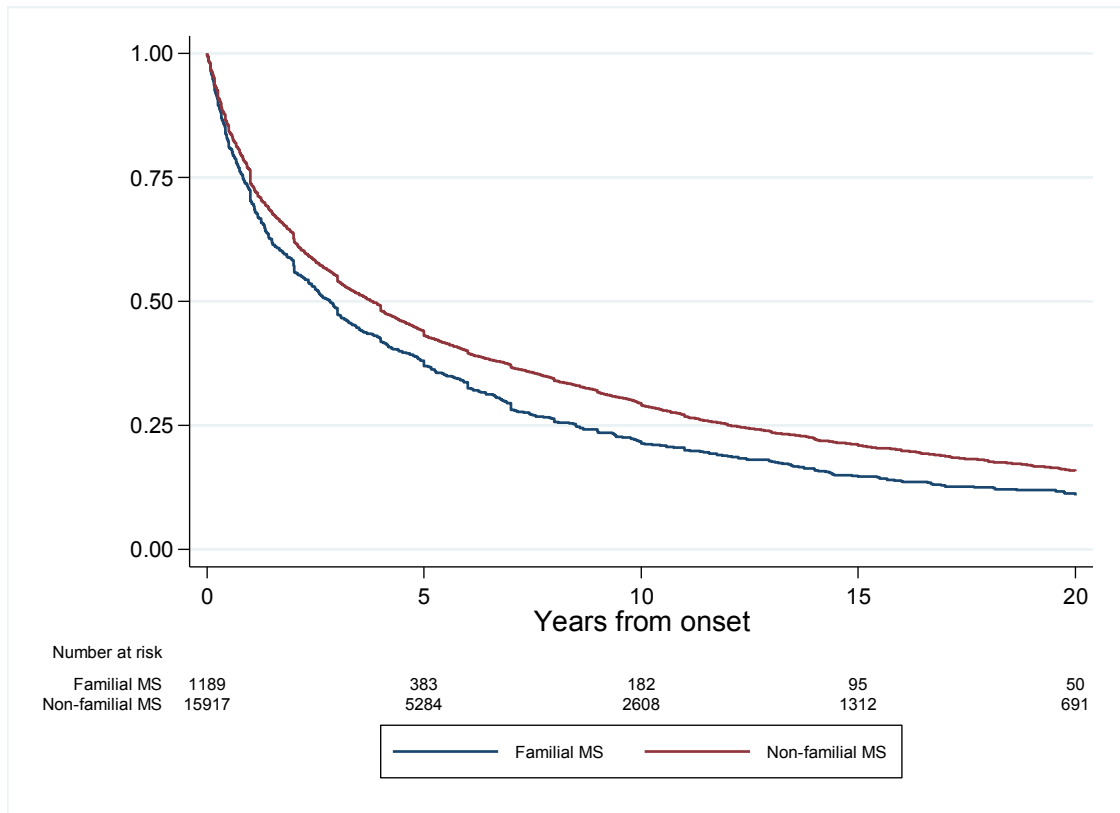


Figura 14. Análisis de supervivencia del **intervalo entre el primer y el segundo brote** en años en los pacientes con una EMF y en pacientes con forma esporádica. $P > 0,001$.

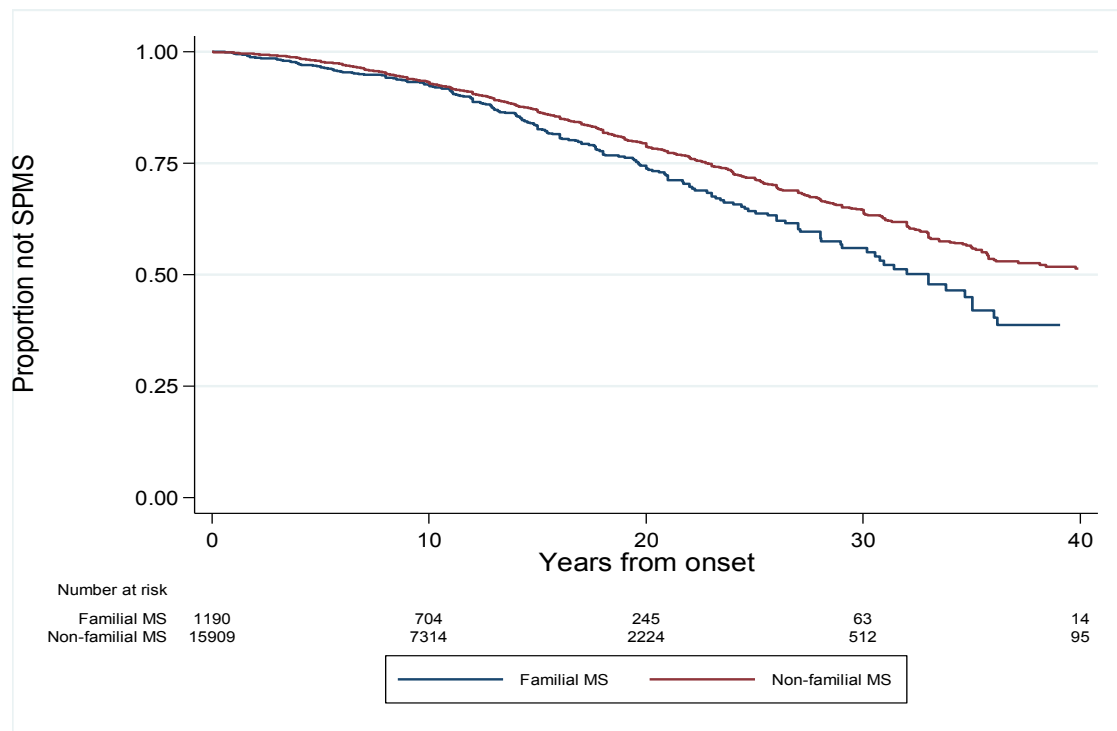


Figura 15. Análisis de supervivencia de tiempo hasta alcanzar la progresión de la enfermedad en pacientes con una EMF y una EM esporádica. $P > 0,001$.

También hemos analizado el tiempo en alcanzar una EDSS de 4.0 de la muestra en general, incluyendo todos los tipos de EM para evaluar la discapacidad global, y los pacientes con formas familiares llegan a tener esta discapacidad antes (hazard ratio [HR] 1.27 (95%IC=1.01-1.61), p=0,047; figura 16).

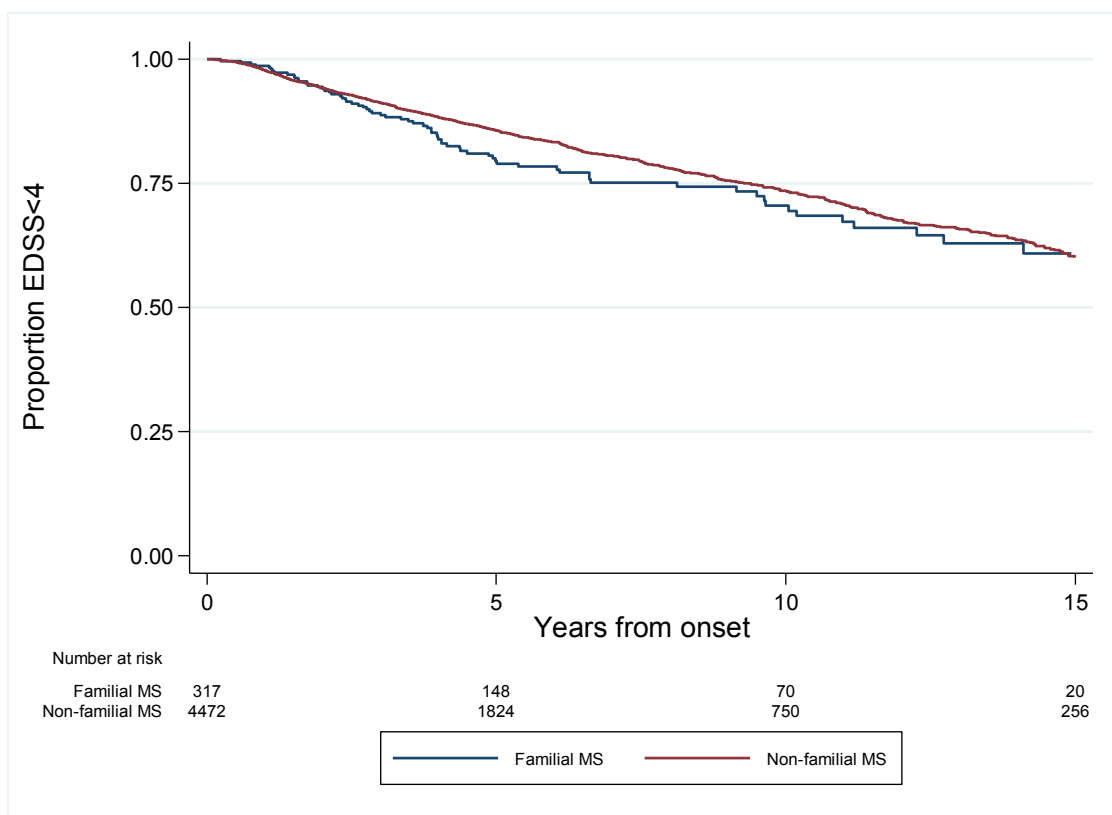


Figura 16. Análisis de supervivencia del tiempo hasta alcanzar una EDSS de 4.0 de los pacientes con EM familiar y esporádica. P=0,047

4. RESULTADOS DE FORMAS FAMILIARES: PARENTESCO

Como **objetivo secundario** analizamos si existe diferencia estadísticamente significativa entre todas las variables analizadas previamente, tanto las epidemiológicas como las propias de la EM **según los grados de parentesco en las forma familiares.**

De nuestros 1194 pacientes con al menos un familiar diagnosticado de EM, 561 (47%) de ellos tenían un familiar de primer grado como familiar más cercano, 109 (9.1%) de segundo grado, 108 (9.1%) de tercer grado y en 416 de ellos (34.6%) no se recogió el grado de parentesco.

No encontramos diferencias significativas al analizar estas variables epidemiológicas y clínicas propias de la enfermedad si comparamos a los pacientes con historia de EM familiar por **grados de parentesco**, ni entre los de primer y segundo grado, ni entre los de primer y segundo grado con los de tercero. (Tabla 9).

La única diferencia que encontramos es que los pacientes con un familiar de primer grado debutan menos con formas medulares al compararlos con los 2º y 3er grado (24.4% VS 40.4% VS 33.3, $p=0,028$).

Variable		1er grado (n=561)	2º grado(n=109)	3er grado(n=108)	p (1er vs 2º grado)	p (1er vs 2º/3er grado)
Sexo femenino - n (%)	-	392 (69.9)	76 (69.7)	80 (74.1)	0,975	0,581
Edad al inicio (años) - mediana (IQR)	-	29.1 (22.2, 36.8)	26.6 (21.9, 31.9)	27.9 (22.6, 35.4)	0,077	0,188
Edad al diagnóstico (años) - mediana (IQR)	-	33.3 (25.9, 41.5)	31.1 (25.2, 40.8)	32.9 (26.1, 40.0)	0,375	0,479
Tipo de EM - n (%)	SCA	27 (4.8)	5 (4.6)	2 (1.9)	0,854	0,726
	RRMS	374 (66.7)	78 (71.6)	68 (63.0)		
	PRMS	6 (1.1)	2 (1.8)	2 (1.9)		
	PPMS	32 (5.7)	5 (4.6)	7 (6.5)		
	SPMS	106 (18.9)	18 (16.5)	28 (25.9)		
	No recogido	16 (2.9)	1 (0.9)	1 (0.9)		
Localización anatómica de los primeros síntomas	Troncoencéfalo	141 (25.1)	13 (11.9)	26 (24.1)	1	0,208
	Óptico	103 (18.4)	21 (19.3)	26 (24.1)	0,597	0,104
	Medular	137 (24.4)	44 (40.4)	36 (33.3)	0,201	0,028
	Supratentorial	170 (30.3)	15 (13.8)	15 (13.9)	1	0,596
Tiempo de SCA a RR (años) - mediana (IQR)	-	2.03 (0.51, 6.00)	2.77 (0.72, 7.45)	1.93 (0.66, 6.22)	0,217	0,383
Tiempo de RR a SO (años) - mediana (IQR)	-	9.37 (5.11, 14.18)	8.00 (2.50, 11.93)	14.01 (10.42, 18.68)	0,165	0,36
EDSS en el diagnostico (EDSS más cercana en los 3 primeros meses) - mediana (IQR)	-	2 (1, 3)	2 (1, 3)	2 (1.5, 3)	0,436	0,474
EDSS en el diagnóstico (EDSS más cercana en los 6 primeros meses) - mediana (IQR)	-	2 (1.5, 3)	2 (1.5, 3)	1.75 (1, 3)	0,169	0,342

Tabla 9. Formas familiares. Variables epidemiológicas y propias de la esclerosis múltiple, analizadas según grados de parentesco.

Hemos recogido el tratamiento modificador de la enfermedad que los pacientes tenían en el momento de la extracción de datos. (Gráfico 7).

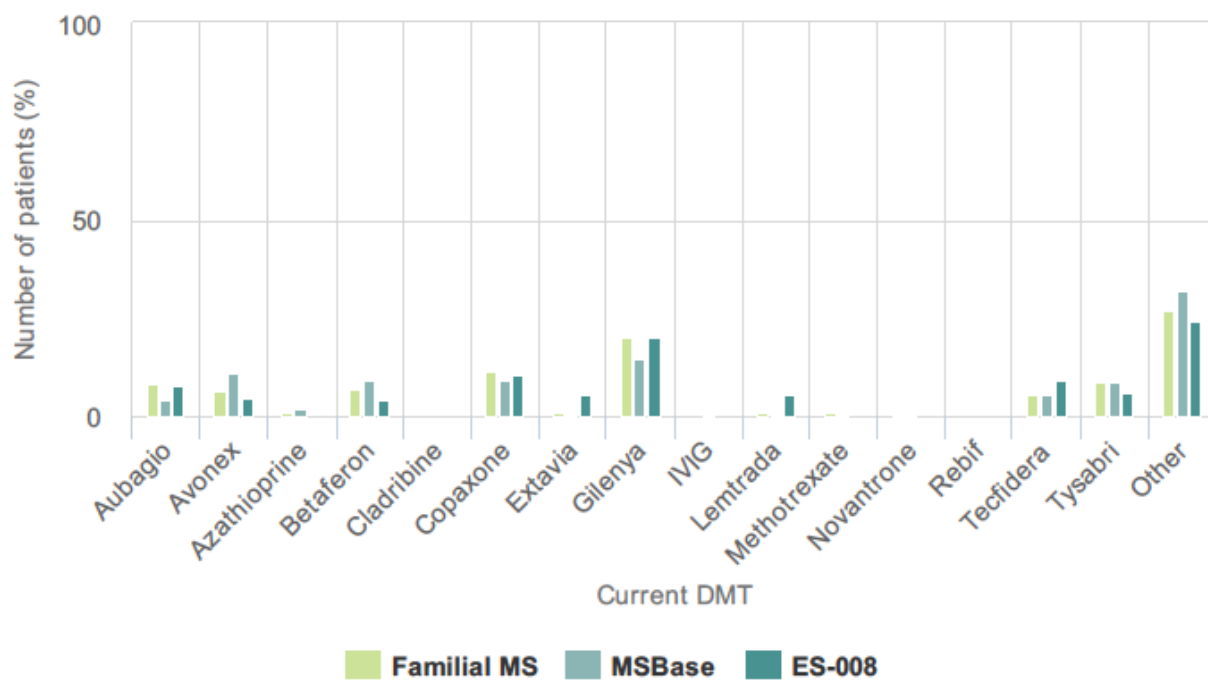


Figura 17. Terapia modificadora de la enfermedad que tenían los pacientes en el momento de extracción de los datos.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

1. DISCUSIÓN GENERAL

En nuestro estudio la prevalencia de EM familiar es del 7.25%. Esta prevalencia es similar a la encontrada en otras series europeas. La serie francesa de 357 pacientes de Sazdovitch et al [64] encontró en su serie que 35 pacientes, un 9.8% tenían algún familiar con EM. La serie húngara [65] se estimó entre un 5% y un 10% y en la de Romero-Pinel et al [66] la prevalencia fue de un 7.84%. En cambio en la serie canadiense de Ebers et al [59] la prevalencia es mayor, del 19.8%, probablemente por causas genéticas y/o epigenéticas. En nuestro centro la prevalencia real es de un 14%, ya que de 1900 pacientes recogidos en nuestra base de datos, 270 tienen al menos un familiar diagnosticado de EM.

No hay diferencias de género en cuanto al porcentaje de pacientes afectados entre la forma familiar y la esporádica, al igual que en otras series tampoco se encontraron diferencias [52, 59, 66].

El nivel socioeconómico, nivel de educación y el estado civil y el riesgo de esclerosis múltiple continúan siendo temas controvertidos en la esclerosis múltiple. Uno de los más recientes estudios publicados y realizado en Noruega, demostraba que el riesgo de padecer EM y el nivel socioeconómico es

inversamente proporcional [67]. No encontramos diferencias en estas características entre los dos grupos de nuestra muestra.

Uno de nuestros hallazgos es el hecho de que la **edad de inicio de los síntomas en las formas familiares es más temprana**. En el momento en el que presentan el primer síntoma de la enfermedad, los pacientes con EM familiar son más jóvenes que los pacientes con una EM esporádica. Este resultado es controvertido, ya que aunque hay series en las que no se encontró diferencia respecto a este hecho [38], existen otras que sí encontraron un inicio más precoz de la enfermedad en formas familiares [68,69]. Un inicio más precoz de la enfermedad familiar podría verse explicado por causas genéticas y fenómenos de anticipación. Este fenómeno de anticipación génica, ya demostrado y descrito por Romero-Pinelo et al [66], es un fenómeno que ocurre en algunas enfermedades genéticas, sobre todo en aquellas que se deben a la expansión de tripletes en la secuencia de DNA. Así, cuanto mayor es el número de tripletes, mayor es la gravedad de la enfermedad y más temprana la edad a la que aparece. Algunas de estas enfermedades debidas a expansión de tripletes son la distrofia miotónica de Steinert. El Síndrome X frágil y la enfermedad de Huntington. Este fenómeno se ha encontrado en poblaciones de EM como en Cerdeña [70], donde existen una de las prevalencias mayores de EM y sugieren que además de factores ambientales, la carga genética debe jugar un papel importante en este fenómeno de anticipación genética por expansión de tripletes en el ADN de padres a hijos.

Cuando la enfermedad se inicia a edades tempranas, parece tener mejor pronóstico inicialmente, aunque se alcanza la discapacidad a edades más tempranas.

Además en nuestra muestra encontramos un **diagnóstico más precoz** en las formas familiares, que se podría explicar porque la enfermedad inicia antes, a una edad más temprana y también por un mayor estado de alerta con los posibles síntomas de la enfermedad tanto del paciente como del neurólogo si ya se conoce un familiar diagnosticado de EM.

Es ya conocido que aproximadamente en un 20% de los pacientes, la primera manifestación clínica de la EM es la **afectación visual**. Además el debut de la enfermedad con una neuritis óptica se considera un factor de buen pronóstico en la enfermedad [11-13]. En nuestra muestra se confirma una vez más que el brote visual es frecuente como inicio en la enfermedad en ambos grupos, en la forma familiar es un 22.1% y en la esporádica un 25.7% y con diferencias estadísticamente significativas.

Esta predilección por el nervio óptico como primera estructura del sistema nervioso central afectada no es tan evidente en las formas familiares, en las que es más frecuente un inicio medular o supratentorial.

Los síntomas motores (supratentoriales y/o medulares) como primera manifestación de la enfermedad son considerados factores predictivos negativos para poder desarrollar un curso benigno en la EM, por lo que esta diferencia en la

localización del primer brote, podría indicar que el pronóstico de las formas familiares puede ser menos benigno.

Otro factor predictivo a favor de un curso benigno de la enfermedad es el **número de brotes en los 5 primeros años** de evolución de la EM. Cuanto menos brotes tengan los pacientes al inicio, más tiempo tardarán en alcanzar una gran discapacidad.

En nuestro estudio se evidencia que en los 5 primeros años de evolución, el número de brotes y la tasa anualizada de brotes en la forma familiar es mayor, y con diferencias significativas respecto a la forma esporádica. Este resultado difiere del encontrado por Ebers et al [59], en el que se aprecia un menor número de brotes en el primer y segundo año de la enfermedad en los pacientes con más de un familiar y al menos uno de primer grado en comparación con los diagnosticados de EM esporádica, pero mayor en los pacientes con un solo familiar de 1er, 2º y 3er grado. Estos resultados no encontraron diferencias significativa pero si una significación en el límite de la significación. Esta mayor actividad clínica de la enfermedad al inicio que hemos encontrado en nuestro estudio, podría indicar al igual que la localización del primer brote no visual, un curso menos benigno en las formas familiares.

Un periodo prolongado entre el primer y segundo brote es un factor de buen pronóstico de la enfermedad, y mediante curvas de supervivencia, en nuestro estudio se ha demostrado que este periodo es más corto en la EMF que en la esporádica.

A día de hoy, este es el único estudio que ha encontrado diferencias en el curso natural de la enfermedad entre formas familiares y esporádicas de la enfermedad. Nuestros datos muestran que los pacientes con una EMF tienen antes el segundo brote que los pacientes con EM esporádica, por lo que si esos pacientes aún no estaban diagnosticados de EMRR por no presentar diseminación en tiempo, convierten antes a EMRR que los pacientes con EM esporádica. Además nuestros análisis de supervivencia muestran que no sólo ocurre antes el paso de SCA a EMRR en formas familiares, sino que además estos pacientes van a progresar más rápidamente, por lo que convierten antes a una EMSP desde una enfermedad por brotes. Antes a EMRR desde SCA, antes a EMSP desde EMRR.

En el análisis anterior se eliminó a los pacientes con formas progresivas en el momento del diagnóstico, pero mediante análisis de supervivencia hemos analizado a toda la muestra y el **tiempo que transcurre hasta alcanzar una EDSS de 4.0**, que se traduce en una marcha con restricción, no totalmente ambulante pero el paciente es capaz de caminar sin ayuda o descanso aproximadamente unos 500m. (Anexo 1). Los pacientes con una EMF alcanzan antes este nivel de discapacidad. Esto concuerda con un inicio más temprano de la enfermedad que se relaciona con alcanzar discapacidad antes. Este resultado también difiere de otros estudios, en los que no se encuentra diferencias en la progresión de la discapacidad [59, 66].

Tras estudiar en los pacientes con EM familiar, todas las variables epidemiológicas y las características de la enfermedad según grado de parentesco

no encontramos diferencias significativas si comparamos los pacientes que tiene un familiar de primer grado con los que tienen uno de segundo o tercer grado.

La EM se rige por un patrón de herencia 'poligénico', en el que diversos genes sometidos a factores ambientales desconocidos contribuyen a predisponer a una persona a un mayor o menor 'riesgo' de sufrir esta enfermedad. Existen casos de 'EM familiar', en la que dentro de una misma familia varias personas padecen EM.. Los parientes de primer, segundo y tercer grado de personas con EM tienen más probabilidades de desarrollar la enfermedad que la población en general (Dyment, Ebers, & Sadovnick, 2004). Es decir, en la EM puede aparecer el denominado 'fenómeno de agregación familiar'. Cuando la EM afecta a una familia lo hace de un modo irregular. Así, el número de afectados es bajo. Además, la evolución clínica y el pronóstico de cada paciente puede ser distinto.

Estos resultados apoyan los ya encontrados por Ebers et al [59], donde no se encontró diferente curso de la enfermedad entre los diferentes grados de parentesco en la EM.

2. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio presenta limitaciones que deben ser consideradas para la correcta interpretación de los resultados y las conclusiones:

- Se trata de un estudio observacional, en el que puede existir el sesgo de falta de datos registrados o la pérdida de pacientes en el seguimiento.
- No hemos analizado las diferencias en el curso evolutivo según la terapia modificadora de la enfermedad que usen los pacientes ni si estos reciben fisioterapia y/o rehabilitación. Ambas cosas podrían modificar el curso evolutivo de la enfermedad y suponer un sesgo.
- Los pacientes son evaluados en diferentes centros especializados y lo datos provienen de las bases de datos registradas y evaluación interpersonales, que pueden tener diferentes interpretaciones.
-

3. CONSIDERACIONES FINALES

Con este estudio aportamos la mayor muestra internacional de pacientes con EMF hasta ahora publicada y los primeros resultados que confirman que el curso clínico de los pacientes con EMF es diferente a la forma esporádica.

Todos nuestros resultados apuntan a que el curso evolutivo de la EMF es más agresivo y con un peor pronóstico que las formas esporádicas. El inicio de la enfermedad en formas familiares es más temprano, con menor frecuencia de brote visual con debut, los pacientes tienen antes el segundo brote, mayor número de brotes en los 5 primeros años y tardan menos años en desarrollar una fase progresiva de la enfermedad. No encontramos diferencias en estas características según el grado de parentesco en las formas familiares.

No hemos demostrado que el curso de la enfermedad dependa del grado de parentesco de los familiares.

Estos resultados podrían cambiar el manejo terapéutico de los pacientes con una esclerosis múltiple familiar y así, utilizar en ellos tratamientos de mayor eficacia que en pacientes con una esclerosis múltiple esporádica.

Aún así, se necesitaría valorar la evolución de los pacientes según la terapias que se les haya administrado, ya que el efecto de las terapias de alta eficacia pueden modificar la evolución del paciente.

4. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de esclerosis múltiple familiar en nuestra muestra es similar a la de otras series publicadas.
2. El inicio de la enfermedad ocurre a una edad más temprana.
3. A diferencia de lo encontrado en otras series, en nuestro estudio se evidencia un características **curso diferente de la enfermedad** en las formas familiares de EM.
 - a. Los pacientes con una EMF tienen una mayor prevalencia de factores predictivos negativos de la enfermedad, como una menor frecuencia de inicio con un brote visual.
 - b. Los pacientes con una EMF tienen un mayor numero de brotes al inicio de la enfermedad.
 - c. En la forma familiar, el tiempo entre el primer y segundo brote es menor..
 - d. La conversión de pacientes con un síndrome clínicamente aislado a una EM definida es más rápida en pacientes con una EMF.
 - e. En la EMF los pacientes progresan a una EMSP antes y en general, alcanzan antes una discapacidad mayor (EDSS de 4.0).
4. No encontramos diferencias entre la EMF y la forma esporádica según grados de parentesco.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Compston A, Coles A. Multiple Sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502-17.
2. Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol* 2010; 9: 727-39.
3. Zuvich RL, McCauley JL, Pericak-Vance MA, Haines JL. Genetics and pathogenesis of multiple sclerosis. *Semin Immunol* 2009; 21:328-33.
4. Lincoln JA, Cook SD. An overview of gene-epigenetic-environmental contributions to MS causation. *J Neurol Sci* 2009; 286:54-7.
5. Izquierdo G, Venegas A, Sanabria C, Navarro G. Long-term epidemiology of multiple sclerosis in the Northern Seville District. *Acta Neurol Scand* 2015; 132: 111–117
6. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1965; 122: 552-68.
7. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-31.
8. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the

- International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7.
9. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the 'McDonald Criteria'. *Ann Neurol* 2005; 58: 840-6.
 10. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
 11. Ramsaransing GSM, De Keyser J. Predictive value of clinical characteristics for "benign" multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007, 14(8): 885-889.
 12. Tintore M, Rovira À, Río J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138 (Pt. 7): 1863-74.
 13. Riise T, Gronning M, Fernandez O, Lauer K, Midgard R, Minderhoud JM, et al. Early prognostic factors for disability in multiple-sclerosis, a European multicenter study. *Acta Neurol Scand* 1992; 85 (3): 212-8.
 14. Amato MP, Ponziani G. A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2000; 21 (Suppl. 2): S831-838.
 15. Kraft GH, Freal JE, Coryell JK, Hanan CL, Chitnis N. Multiple sclerosis: early prognostic guidelines. *Arch Phys Med Rehabil* 1981; 62: 54-8.
 16. Weinskenker BG, Bess B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. *Brain* 1989; 112: 133-46.
 17. Weinskenker BG, Rice G, Noseworthy JM, Carriere W, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 3. Multivariate analysis of predictive

factors and models of outcome. *Brain* 1991; 114: 1045-56.

18. Kraft GH, Freal JE, Coryell JK, Hanan CL, Chitnis N. Multiple sclerosis: early prognostic guidelines. *Arch Phys Med Rehabil* 1981; 62: 54-8.

19. Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, Rieckmann P, Zhao Y; UBC Neurologists. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology* 2009; 73: 1616-23.

20. Levic ZM, Dujmovic I, Pekmezovic T, et al. Prognostic factors for survival in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999; 5: 171-8.

21. Myhr KM, Riise T, Vedeler C, et al. Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and award of disability pension. *Mult Scler* 2001; 7: 59-65.

22. Zaffaroni M, Ghezzi A. The prognostic value of age, gender, pregnancy and endocrine factors in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2000; 21 (Suppl. 2): S857-860.

23. Bergamaschi R, Berzuini C, Romani A, Cosi V. Predicting secondary progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis. *J Neurol Sci* 2001; 189: 13-21.

24. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1975; 51:137-57.

25. Simpson S, Jr., Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2011 Oct;82(10):1132-41.

26. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet neurology*. 2010 May;9(5):520-32. PubMed PMID: 20398859.
27. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC) et al., 2013.
28. Haahr S, Koch-Henriksen N, Møller-Larsen A, Eriksen LS, Andersen HM. Increased risk of multiple sclerosis after late Epstein-Barr virus infection: a historical prospective study. *Mult Scler* 1995; 1: 73–7.
29. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 60–5.
30. Lie BA, Thorsby E. Several genes in the extended human MHC contribute to predisposition to autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol* 2005; 17:526-31.
31. Jersild C, Svejgaard A, Fog T. HLA antigens and multiple sclerosis. *Lancet* 1972; 1:1240-1.
32. Bertrams, H.J. and E.K. Kuwert, Association of histocompatibility haplotype HLA-A3-B7 with multiple sclerosis. *J Immunol*, 1976. 117(5 Pt.2): p. 1906-12.
33. Stewart, G.J., et al., HLA family studies and multiple sclerosis: A common gene, dominantly expressed. *Hum Immunol*, 1981. 3(1): p. 13-29.
34. Yaouanq, J., et al., Evidence for linkage disequilibrium between HLA-DRB1 gene and multiple sclerosis. The French Research Group on Genetic Susceptibility to MS. *Science*, 1997. 276(5313): p. 664-5.

35. Oksenberg, J.R. and L.F. Barcellos, Multiple sclerosis genetics: leaving no stone unturned. *Genes Immun*, 2005. 6(5): p. 375-87.
36. Schmidt, H., D. Williamson, and A. Ashley-Koch, HLA-DR15 haplotype and multiple sclerosis: a HuGE review. *Am J Epidemiol*, 2007. 165(10): p. 1097-109.
37. Svejgaard, A., The immunogenetics of multiple sclerosis. *Immunogenetics*, 2008. 60(6): p. 275-86.
38. Masterman, T., et al., HLA-DR15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2000. 48(2): p. 211-9.
39. Fernandez, O., et al., DQB1*0602 allele shows a strong association with multiple sclerosis in patients in Malaga, Spain. *J Neurol*, 2004. 251(4): p. 440-4.
40. Cisneros, E., et al., A method for simple and accurate identification of the multiple sclerosis associated allele HLA-DRB1*1501 in neuroscience research laboratories. *J Neuroimmunol*, 2010. 225(1-2): p. 143-8.
41. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Network-Based Multiple Sclerosis Pathway Analysis with GWAS data from 15,000 Cases and 30,000 Controls. *Am J Hum Genet*. 2013; 92: 854-65.
42. Hafler, D.A., et al., Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med*, 2007. 357(9): p. 851-62.
43. Jakkula, E., et al., Genome-wide association study in a high-risk isolate for multiple sclerosis reveals associated variants in STAT3 gene. *Am J Hum Genet*, 2010. 86(2): p. 285-91.
44. 12. De Jager, P.L., et al., The role of the CD58 locus in multiple sclerosis. *Proc Natl*

Acad Sci U S A, 2009. 106(13): p. 5264-9.

45. 13. Zouali, H., L. Faure-Delanef, and G. Lucotte, Chromosome 19 locus apolipoprotein C-II association with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 1999. 5(2): p. 134-6.
46. 14. Zhang, H.L., J. Wu, and J. Zhu, The immune-modulatory role of apolipoprotein E with emphasis on multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Dev Immunol*, 2010. 2010: p. 186813.
47. Eichhorst H. Veber infantile und hereditare multiple sklerosis. *Archiv fur Pathologische Anatomie und Physiologie und fur Klinische Medicin* 1896; 146:173-92.
48. Ramagopalan SV, Dymment DA, Ebers GC. Genetic epidemiology: the use of old and new tools for multiple sclerosis. *Trends Neurosci* 2008; 31: 645-52.
49. Zuvich RL, McCauley JL, Pericak-Vance MA, Haines JL. Genetics and pathogenesis of multiple sclerosis. *Semin Immunol* 2009; 21:328-33.
50. Herrera BM, Ebers GC. Progress in deciphering the genetics of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2003; 16:253-8.
51. D'Netto MJ, Ward H, Morrison KM, Ramagopalan SV, Dymment DA, DeLuca GC, et al. Risk alleles for multiple sclerosis in multiplex families. *Neurology* 2009; 72:1984-8.
52. Hensiek AE, Seaman SR, Barcellos LF, Oturai A, Eraksoi M, Cocco E, et al.

Familial effects on the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68:376-83.

53. Oturai AB, Ryder LP, Fredrikson S, Myhr KM, Celius EG, Harbo HF, et al. Concordance for disease course and age of onset in Scandinavian multiple sclerosis coaffected sib pairs. *Mult Scler* 2004; 10:5-8.

54. Ebers GC, Sadovnick AD, Dymment DA, Yee IM, Willer CJ, Risch N. Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. *Lancet* 2004; 363:1773-4.

55. Sazdovitch V, Verdier-Taillefer MH, Heinzlef O, Alamowitch S, Rouillet E. Familial multiple sclerosis: study of 357 consecutive patients. *Rev Neurol (Paris)* 2000; 156:638-40.

56. Landete L, Casanova B, Burguera JA. Esclerosis múltiple familiar: estudio de 6 familias. *Rev Neurol* 1998; 27:43-7.

57. Fernández-Pérez MJ, Barakat O, García-Moreno JM, Lucas M, Navarro G, Gata JM, et al. Características clínicas de la esclerosis múltiple familiar en España. *Rev Neurol* 1999; 29:693-6.

58. Amela-Peris R, Aladro Y, Conde-Sendín MA, Alemany-Rodríguez MJ, Muñoz-Fernández C, Reyes-Yáñez MP, et al. Esclerosis múltiple en Canarias. *Rev Neurol* 2004; 39:911-4.

59. Ebers GC, Koopman WJ, Hader W, Sadovnick AD, Kremenchutzky M, Mandalfino P, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 8: familial multiple sclerosis. *Brain* 2000; 123:641-9.
60. Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH. Multiple Sclerosis: updated risks for relatives. *Am J Med Genet* 1988; 29:533-41.
61. Mumford CJ, Wood NW, Kellar-Wood H, Thorpe JW, Miller DH, Compston DA. The British Isles survey of multiple sclerosis in twins. *Neurology* 1994; 44:11- 15.
62. Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature* 1995; 377:150- 1.
63. O’Gorman C, Lin R, Stankovich J, Broadley SA. Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data. *Neuroepidemiology* 2013; 40: 1–12.
64. Sazdovitch V, Verdier-Taillefer MH, Heinzlef O, Alamowitch S, Roulet E. Familial multiple sclerosis: study of 357 consecutive patients. *Rev Neurol (Paris)* 2000; 156:638–640.
65. Friciska-Nagy Z, Bencsik K, Rajda C et al. Epidemiology of familial multiple sclerosis in Hungary. *Mult Scler* 2007; 13:260-1.
66. Romero-Pinel L, Martínez-Yélamos S, Gubieras L, Matas E, Bau L, Kremenchutzky M, Arbizu T. Anticipation of age at onset in familial multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2010; 17: 572-5.
67. Bjørnevik K, Riise T, Benjaminsen E, et al. Level of education and multiple

sclerosis risk over a 50-year period: Registry-based sibling study. *Mult. Scler* . 2016;23(2):213-219.

68. AMSG, 1998. Clinical demographics of multiplex families with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 43: 530–534.

69. Rojas, J.I. et al. Disease onset in familial and sporadic multiple sclerosis in Argentina. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* , Volume 6 , 54 – 56.

70. Cocco E, Sardu C, Lai M, Spinicci G, Contu P, Marrosu MG. Anticipation of age at onset in multiple sclerosis: a Sardinian cohort study. *Neurology*. 2004; 62:1794-8.

ANEXOS

ANEXO 1

Expanded Disability Status Scale (EDSS) de Kurtzke

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology (Cleveland)* 1983; 33: 1444-1452.

Escala EDSS de Kurtzke: criterios de puntuación

Escala Funcional (FS)

Piramidal

- 1. normal.
- 2. signos anormales sin incapacidad.
- 3. incapacidad mínima.
- 4. paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
- 5. paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada.
- 6. paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa.
- 7. cuadriplejía.

Cerebelo

- 1. Normal.
- 2. Signos anormales sin incapacidad.
- 3. Ligera ataxia.
- 4. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.
- 5. Ataxia intensa de todas las extremidades.
- 6. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.

+ añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba.

Tronco del encéfalo

- 1. Normal.
- 2. Sólomente signos.
- 3. Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 4. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares.
- 5. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 6. Incapacidad para tragar o hablar.

Sensibilidad

- 1. Normal.
- 2. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades.

- 3. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros.
- 4. Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros.
- 5. Id. intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros.
- 6. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros.
- 7. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.

Vejiga e intestino (Redefinición de Goodkin et al. Neurology 1992; 42: 859-863).

Instrucciones: Añada un punto más en la puntuación de 1-4 vesical si se usa autocateterismo vesical. Puntúe la situación peor del modo siguiente:

- Vejiga
 - 1. función normal.
 - 2. ligero titubeo, urgencia o retención.
 - 3. moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.
 - 4. incontinencia < semanal.
 - 5. incontinencia > semanal.
 - 6. incontinencia diaria.
 - 7. catéter vesical.
- Intestino
 - 1. función normal.
 - 2. estreñimiento de < diario, sin incontinencia.
 - 3. estreñimiento de menos de a diario pero no incontinencia.
 - 4. incontinencia < semanal.
 - 5. incontinencia > semanal pero no a diario.
 - 6. ningún control intestinal.
 - 7. grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.

Visión

- 1. normal.
- 2. escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
- 3. el ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/50.
- 4. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/90.
- 5. id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
- 6. id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
- 7. +. añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

Funciones mentales

- 1. normal.
- 2. alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS).
- 3. ligera alteración cognitiva.
- 4. moderada alteración cognitiva.
- 5. marcada alteración cognitiva.
- 6. demencia o síndrome cerebral crónico.

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

- 0= examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
- 1.0= ninguna incapacidad pero signos mínimos sólo en un apartado de la FS.
- 1.5= ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
- 2.0= incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).
- 2.5= incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
- 3.0= incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
- 3.5= deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
- 4.0= deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
- 4.5= deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
- 5.0= camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarles en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 sólo, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.
- 5.5= camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual

es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.

- 6.0= requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.
- 6.5= ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.
- 7.0= incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 sóloamente.
- 7.5= incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.
- 8.0= básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.
- 8.5= básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+.
- 9.0= paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.
- 9.5= totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
- 10= muerte por esclerosis múltiple.

ANEXO 2



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

Hospital Universitario Virgen Macarena y área

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía

NODO: Biobanco Hospital Universitario Virgen Macarena

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS AL BIOBANCO PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Este documento sirve para que usted otorgue su consentimiento para donar sus muestras biológicas, o las del sujeto al que representa, al Biobanco indicado, establecimiento público, sin ánimo de lucro, dependiente de la Consejería de Salud del Servicio Andaluz de Salud, que acoge colecciones de muestras biológicas concebidas con fines diagnósticos o de investigación biomédica y organizadas como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino, donde serán conservadas hasta que se agoten por su uso, salvo que usted solicitara su eliminación. Las muestras biológicas son un excelente elemento para la investigación de enfermedades. A través de dichas investigaciones se podrán obtener datos que permitirán mejorar el conocimiento sobre la aparición, desarrollo y tratamiento de multitud de enfermedades.

Esta hoja de información puede contener palabras que usted no entienda. Por favor, pídale al profesional sanitario que le explique la información que no comprenda. Tómese el tiempo necesario para decidir si quiere o no donar su muestra biológica y consulte a personas de su confianza si lo desea. Para consultas que desee plantear posteriormente, podrá dirigirse al Biobanco o a la dirección de correo electrónico: biobanco.hvm.aspa@juntadeandalucia.es

Las muestras biológicas donadas y sus datos clínicos asociados se utilizarán de conformidad con lo establecido en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica (en adelante Ley de Investigación biomédica).

Es posible que la información obtenida de las investigaciones en las que se utilicen sus muestras no le genere un beneficio directo, pero habrá contribuido al avance de la medicina y del conocimiento de diversas enfermedades, lo que supondrá, sin duda, un beneficio para la sociedad.

La donación es voluntaria y altruista, por lo que usted no tendrá derecho alguno sobre los resultados que pudieran derivarse de las investigaciones que se lleven a cabo con dichas muestras, de conformidad con la normativa vigente. Su decisión de donar o no, no afectará negativamente a su asistencia sanitaria.

En el apartado dedicado al consentimiento (2.3), podrá decidir si quiere que sus muestras se conserven de forma codificada (en cuyo caso se identifican con un código que protege su identidad) o anonimizada (eliminandose de forma irreversible toda vinculación con su identidad).

Sus muestras y los datos asociados a las mismas sólo se cederán a terceros que las utilicen en investigación biomédica de manera anónima o disociada. Si, por la naturaleza del proyecto de investigación en el que se utilizara su muestra se necesitaran datos clínicos adicionales, el Biobanco coordinaría la obtención de los mismos, siempre que la muestra no hubiera sido anonimizada.

1. LO QUE USTED DEBE SABER:

1.1. Obtención de las muestras

Las muestras serán obtenidas durante el procedimiento médico-quirúrgico al que va a someterse o se ha sometido durante su proceso asistencial, o a través de un procedimiento expreso para obtenerla, según lo indicado en el apartado sobre consentimiento (2.3).

En el caso de que usted done las muestras obtenidas durante un procedimiento médico-quirúrgico asistencial, no existe ningún inconveniente adicional derivado de la donación de las mismas.

Si, por el contrario, las muestras fueran extraídas expresamente para la donación para investigación biomédica podrían existir inconvenientes vinculados con la obtención de las mismas, de las que será convenientemente informado en la hoja de información del procedimiento correspondiente.

1.2. Utilización de las muestras

Usted autoriza a que las muestras donadas sean utilizadas en investigación biomédica, pudiendo establecer restricciones a su utilización.



Las muestras sólo podrán ser utilizadas en proyectos de investigación científicamente avalados, que cumplan las exigencias legales y los principios éticos que rigen la investigación en salud y que sean autorizados por los órganos competentes, de conformidad con lo establecido en la normativa vigente.

Cuando, por razones de salud, usted o su familia lo necesiten, podrán hacer uso de las muestras, siempre que no se hayan agotado o eliminado y no se encuentren anonimizadas.

1.3. Información relacionada con las muestras

Si lo solicita, el Biobanco le facilitará la información sobre los proyectos de investigación en los que se utilicen las muestras donadas, si éstas no hubieran sido anonimizadas.

Al donar sus muestras al Biobanco, en este momento puede no saberse el lugar de realización de los análisis. El Biobanco mantiene un registro detallado del lugar de realización de los análisis realizados.

La información que se obtenga puede tener implicaciones para sus familiares, por lo que debe transmitirles dicha información.

1.4. Posibilidad de ponerse nuevamente en contacto

Puede que sea necesario ponerse en contacto nuevamente con usted, con el fin de recabar datos o muestras adicionales, o proporcionarle la información relevante para su salud, salvo que haya solicitado que las muestras sean anonimizadas.

1.5. Protección de datos y confidencialidad de la información

La información proporcionada en este apartado será aplicable siempre que sus muestras no se encuentren anonimizadas.

Los datos personales recabados serán confidenciales y tratados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y su normativa de desarrollo, y la Ley de Investigación biomédica.

Sus datos de carácter personal serán incorporados a un fichero automatizado, debidamente inscrito en la Agencia Española de Protección de Datos, cuya titularidad corresponde al Servicio Andaluz de Salud. Sólo los responsables del Biobanco podrán identificar a quién corresponde cada muestra o dato, si no está anonimizada.

Podrá ejercer los derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación de sus datos personales, reconocidos en la citada Ley Orgánica 15/1999, con las limitaciones establecidas en dicha Ley. Para ello, deberá dirigirse a la Dirección General de Asistencia Sanitaria del Servicio Andaluz de Salud, Avenida de la Constitución, núm. 18, de Sevilla.

1.6. Derecho de revocación del consentimiento

Salvo que sus muestras se encuentren anonimizadas, podrá revocar o retirar, en cualquier momento, el consentimiento prestado. Para ello, deberá dirigirse al Biobanco, pudiendo solicitar la eliminación o la anonimización de las muestras.

Los efectos de la revocación no se extenderán a los resultados de las investigaciones llevadas a cabo con anterioridad.

1.7. Información relativa a análisis genéticos

Salvo que usted manifieste lo contrario en el apartado dedicado al consentimiento, se podrán realizar análisis genéticos.

Excepto si sus muestras son anonimizadas, tiene derecho a conocer los datos genéticos que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas, así como de la información relativa a su salud derivada de dichos análisis, según los términos en que exprese su voluntad en el apartado 2.3.

Si no desea recibir dicha información y ésta fuera necesaria para evitar un grave perjuicio para su salud o la de sus familiares biológicos, se informará a un familiar o a un representante. La comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para evitar tal perjuicio.

1.8. Otras consideraciones

Una vez informado/a de los aspectos relacionados anteriormente en este documento, si decide donar dichas muestras deberá firmar el consentimiento informado para la donación.



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS AL BIOBANCO

Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Nodo del Hospital Universitario Virgen Macarena

DATOS DEL/DE LA DONANTE Y DE SU REPRESENTANTE (éste último sólo en caso de incapacidad del/de la donante):

Apellidos y nombre del/de la Donante:

DNI / NIE: NUSHA:

Apellidos y nombre del/de la representante legal:

DNI / NIE:

PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO:

Los siguientes profesionales declaran que se ha explicado la información relativa a la donación de muestras biológicas al Biobanco:

Apellidos y nombre	Fecha	Firma
.....

CONSENTIMIENTO:

Yo, D./Dña. declaro bajo mi responsabilidad que he leído y comprendido el Formulario de Información, del que se me ha entregado un ejemplar.

He recibido suficiente información sobre la donación de muestras biológicas de al Biobanco y sobre la posible realización de análisis genéticos sobre las mismas. He podido hacer preguntas sobre la información recibida y hablar con el profesional indicado, quien me ha resuelto todas las dudas que le he planteado.

Dichas muestras son:

- Excedentes del procedimiento médico-quirúrgico asistencia al que va a someterse o se ha sometido
- Tomadas mediante el procedimiento expreso

Asimismo, consiento el tratamiento de los datos clínicos asociados a las muestras.

Deseo que dichas muestras y los datos clínicos asociados sean tratados de forma:

- Codificada (serán identificadas con un código que protege mi identidad, siendo posible volver a ligarlas conmigo) o
- Anonimizada (no se podrán asociar las muestras conmigo, por haberse eliminado de forma irreversible la vinculación entre las mismas y mi identidad).

Deseo establecer restricciones respecto al uso de la muestra, para que no sea utilizada en:

.....
.....



Autorizo que se pueda contactar conmigo posteriormente: SI NO

En caso afirmativo, por favor, indique el medio de hacerlo:.....

Autorizo recibir información sobre datos genéticos y datos relevantes para mi salud (Si solicita que las muestras sean anonimizadas, no podrá recibir esta información)

Marque lo que proceda: SI NO

Sé que puedo revocar, en cualquier momento, el consentimiento otorgado en este documento.

En _____, a _____ de _____ de _____

EL/LA DONANTE

EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

(sólo en caso de incapacidad del/de la donante)

Fdo.:

Fdo.:

ESCLEROSIS MÚLTIPLE FAMILIAR: CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES RESPECTO A LA FORMA ESPORÁDICA



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

Hospital Universitario Virgen Macarena y área

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS AL BIOBANCO

Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Nodo del Hospital Universitario Virgen Macarena

DATOS DEL/DE LA DONANTE Y DE SU REPRESENTANTE (éste último sólo en caso de incapacidad del/de la donante):

Apellidos y nombre del/de la Donante:

DNI / NIE: NUSHA:

Apellidos y nombre del/de la representante legal:

DNI / NIE:

PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO:

Los siguientes profesionales declaran que se ha explicado la información relativa a la donación de muestras biológicas al Biobanco:

Apellidos y nombre	Fecha	Firma
.....

CONSENTIMIENTO:

Yo, D./Dña. declaro bajo mi responsabilidad que he leído y comprendido el Formulario de Información, del que se me ha entregado un ejemplar.

He recibido suficiente información sobre la donación de muestras biológicas de..... al Biobanco y sobre la posible realización de análisis genéticos sobre las mismas. He podido hacer preguntas sobre la información recibida y hablar con el profesional indicado, quien me ha resuelto todas las dudas que le he planteado.

Dichas muestras son:

- Excedentes del procedimiento médico-quirúrgico asistencia al que va a someterse o se ha sometido
- Tomadas mediante el procedimiento expreso

Asimismo, consiento el tratamiento de los datos clínicos asociados a las muestras.

Deseo que dichas muestras y los datos clínicos asociados sean tratados de forma:

- Codificada (serán identificadas con un código que protege mi identidad, siendo posible volver a ligarlas conmigo) o
- Anonimizada (no se podrán asociar las muestras conmigo, por haberse eliminado de forma irreversible la vinculación entre las mismas y mi identidad).

Deseo establecer restricciones respecto al uso de la muestra, para que no sea utilizada en:

.....
.....

Ejemplar para la Historia Clínica

Página 5



Autorizo que se pueda contactar conmigo posteriormente: SI NO

En caso afirmativo, por favor, indique el medio de hacerlo:.....

Autorizo recibir información sobre datos genéticos y datos relevantes para mi salud (Si solicita que las muestras sean anonimizadas, no podrá recibir esta información)

Marque lo que proceda: SI NO

Sé que puedo revocar, en cualquier momento, el consentimiento otorgado en este documento.

En _____, a _____ de _____ de _____

EL/LA DONANTE

EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

(sólo en caso de incapacidad del/de la donante)

Fdo.:

Fdo.:



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS AL BIOBANCO

Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Nodo del Hospital Universitario Virgen Macarena

DATOS DEL/DE LA DONANTE Y DE SU REPRESENTANTE (éste último sólo en caso de incapacidad del/de la donante):

Apellidos y nombre del/de la Donante:

DNI / NIE: NUSHA:

Apellidos y nombre del/de la representante legal:

DNI / NIE:

PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO:

Los siguientes profesionales declaran que se ha explicado la información relativa a la donación de muestras biológicas al Biobanco:

Apellidos y nombre	Fecha	Firma
.....

CONSENTIMIENTO:

Yo, D./Dña. declaro bajo mi responsabilidad que he leído y comprendido el Formulario de Información, del que se me ha entregado un ejemplar.

He recibido suficiente información sobre la donación de muestras biológicas de..... al Biobanco y sobre la posible realización de análisis genéticos sobre las mismas. He podido hacer preguntas sobre la información recibida y hablar con el profesional indicado, quien me ha resuelto todas las dudas que le he planteado.

Dichas muestras son:

- Excedentes del procedimiento médico-quirúrgico asistencia al que va a someterse o se ha sometido
- Tomadas mediante el procedimiento expreso

Asimismo, consiento el tratamiento de los datos clínicos asociados a las muestras.

Deseo que dichas muestras y los datos clínicos asociados sean tratados de forma:

- Codificada (serán identificadas con un código que protege mi identidad, siendo posible volver a ligarlas conmigo) o
- Anonimizada (no se podrán asociar las muestras conmigo, por haberse eliminado de forma irreversible la vinculación entre las mismas y mi identidad).

Deseo establecer restricciones respecto al uso de la muestra, para que no sea utilizada en:

.....
.....



Autorizo que se pueda contactar conmigo posteriormente: SI NO

En caso afirmativo, por favor, indique el medio de hacerlo:.....

Autorizo recibir información sobre datos genéticos y datos relevantes para mi salud (Si solicita que las muestras sean anonimizadas, no podrá recibir esta información)

Marque lo que proceda: SI NO

Sé que puedo revocar, en cualquier momento, el consentimiento otorgado en este documento.

En _____, a _____ de _____ de _____

EL/LA DONANTE

EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

(sólo en caso de incapacidad del/de la donante)

Fdo.:

Fdo.:



REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO PARA USO DE MUESTRAS DONADAS:

Yo, D./Dña.

revoco el consentimiento informado otorgado en el documento

.....
(especificar fecha aproximada y/o procedimiento).

Solicito:

- La eliminación de las muestras donadas
- La anonimización de las mismas

Otras consideraciones:

.....
.....

En _____, a _____ de _____ de _____

EL/LA DONANTE

EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

(sólo en caso de incapacidad del/de la donante)

Fdo.:

Fdo.:

