

La larga travesía de John Kurtzke (1926-2015) por el mundo de la esclerosis múltiple

M. Marco Igual

Servicio de Neurología. Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, España.

RESUMEN

John Kurtzke es uno de los gigantes de la neurología contemporánea. Se trata de uno de los fundadores de la neuroepidemiología internacional, a la que dedicó una parte importante de su carrera profesional centrada especialmente en el campo de la esclerosis múltiple. También desarrolló escalas para evaluar la discapacidad neurológica asociada a esta enfermedad. Su escala DSS fue creada para evaluar el primer ensayo terapéutico que se realizó en una enfermedad neurológica, en este caso para conocer el efecto de la isoniazida en la esclerosis múltiple. En 1983 transformó esta escala en una forma ampliada, la EDSS, que sigue siendo universalmente aceptada para determinar el estado clínico de los pacientes. Kurtzke desarrolló su actividad profesional en centros hospitalarios de la Administración de Veteranos de los Estados Unidos, lo que le brindó la oportunidad de estudiar cohortes de veteranos del ejército con esclerosis múltiple, que le permitieron, junto con otras investigaciones, realizar importantes hallazgos sobre la historia natural, la distribución geográfica, los efectos de la migración y las epidemias en la enfermedad, defendiendo una hipótesis sobre su etiología en la que priman los factores ambientales, con un posible origen infeccioso. Asimismo, fue un destacado neurólogo general que también brilló en el estudio de la epidemiología de otras enfermedades neurológicas y en la docencia universitaria. Su dilatada carrera profesional y científica se extendió a lo largo de seis décadas.

PALABRAS CLAVE

John Kurtzke, Administración de Veteranos de los Estados Unidos, esclerosis múltiple, EDSS, neuroepidemiología, factores ambientales

Introducción

“Don’t go into neurology. You’ll never make a living unless you do psychiatry.”¹

John Kurtzke fue un gran neurólogo clínico, aunque es más conocido por ser el autor de las escalas de valoración de la discapacidad en la esclerosis múltiple, conocidas en inglés como DSS (Disability Status Scale/Escala del Estado de Discapacidad), creada en 1955, y su forma ampliada, la EDSS (Expanded Disability Status Scale/Escala Ampliada del Estado de Discapacidad), que apareció en 1983. Estas dos escalas sofisticadas y detalladas se desarrollaron para aportar una herramienta clínica útil

en la evaluación del estado clínico de los pacientes con esta enfermedad y han permitido definirla clínicamente y realizar sucesivos ensayos terapéuticos.

Toda su vida profesional transcurrió en el seno de la Administración de Veteranos de los Estados Unidos, donde utilizó la copiosa información que proporcionaba el seguimiento de los veteranos del ejército con esclerosis múltiple. Fue uno de los fundadores y máximo exponente de la epidemiología de la esclerosis múltiple, así como de otras enfermedades neurológicas. Kurtzke fue el principal investigador de la distribución geográfica de la enfermedad y defensor del papel preponderante de los factores ambientales que subyacen en su origen,

proponiendo la hipótesis de un agente infeccioso causante de la misma a partir de sus investigaciones de epidemias y migraciones. Sus estudios de las series del ejército a lo largo de más de cinco décadas han permitido delinear la historia natural de la enfermedad.

John Kurtzke fue un trabajador incansable, discreto, metódico, lúcido hasta el final de su larga vida. No tuvo problemas para compartir sus datos, muchos de ellos obtenidos pacientemente antes de la era de los ordenadores. La conmemoración en 2026 del centenario de su nacimiento nos brinda una oportunidad para reconocer su legado.

Material y métodos

Se realiza una amplia investigación bibliográfica sobre la vida y la obra de John Kurtzke, especialmente la relacionada con sus estudios sobre la esclerosis múltiple. Tenemos la fortuna de disponer de sus propios recuerdos y opiniones, que proliferaron a lo largo de sus numerosas publicaciones, especialmente en las de la última década de su vida, algunos aparecidos incluso con carácter póstumo.

Desarrollo

Primeros años

John Francis Kurtzke nació en Brooklyn, Nueva York, el 14 de septiembre de 1926 en el seno de una familia católica en la que era el mayor de cinco hermanos. Estudió en el Saint John's University College de Brooklyn entre 1943 y 1948, obteniendo un bachillerato universitario en ciencias, grado *summa cum laude*. Durante sus estudios, en 1944 se alistó en la Marina, donde fue ayudante de farmacia de segunda clase hasta que se licenció en 1946, aunque permaneció en la reserva naval. Gracias a la *G.I. Bill*, tras terminar el bachillerato pudo seguir la carrera de medicina. La *G.I. Bill*, o *Servicemen's Readjustment Act*, de 1944, fue una disposición aprobada por el Congreso que proporcionaba a los veteranos del ejército una serie de beneficios para reintegrarse a la vida civil gracias a becas de educación superior, ayudas para la compra de viviendas y pagos a los desempleados. De esta manera, se crearon programas de formación para absorber el gran número de jóvenes que deseaban iniciar o completar su formación médica después del servicio militar. En 1947, casi la mitad de los estudiantes de los Colleges universitarios eran veteranos de guerra²⁻⁴.

En 1948, Kurtzke ingresó en el Cornell University Medical College de Nueva York, donde alcanzó un grado de doctor en medicina en 1952. Durante sus estudios médicos llamó la atención del neurólogo Harold G. Wolff (1898-1962) y se formó con él en su especialidad. Wolff era el jefe de neurología del New York Hospital Cornell Medical Center desde su apertura en 1932 y profesor de esta materia en la universidad^{2,3,5}. Había más docencia neurológica en esta universidad de la mano de Wolff que quizás en cualquier otro lugar del país cuando Kurtzke estudió la carrera, a pesar de que el ambiente generalizado que se respiraba en todas partes era negativo hacia esta disciplina^{1,6}.

Durante el segundo año de la carrera, Wolff dirigía un curso intensivo obligatorio de diagnóstico neurológico impartido por neurólogos en el Hospital de la Administración de Veteranos del Bronx. El examen neurológico se basaba en un documento mecanografiado de 54 páginas que abarcaba todos los datos positivos y negativos organizados según las partes del cuerpo, incluyendo medidas de severidad. El registro también incorporaba pruebas mentales detalladas para las "funciones integradoras superiores" y una evaluación exhaustiva de la visión. Todos los hallazgos pertinentes eran reunidos antes de ofrecer la formulación neuroanatómica que precedía al diagnóstico. El resultado final para cada paciente era un informe de unas 20 páginas escritas a mano. Este era el formato requerido en los protocolos clínicos, con exámenes al ingreso y alta hospitalarios. El examen de los estudiantes era supervisado por un neurólogo o un residente. El hospital utilizó estos protocolos de Cornell desde 1944 como único formato neurológico para el ingreso y alta de los pacientes^{2,6}.

En el tercer curso había una rotación neurológica obligatoria de cuatro semanas por uno de los hospitales docentes de Cornell, entre ellos el Hospital del Bronx, donde la realizó Kurtzke. También existía en ese año un curso electivo intensivo de neuroanatomía funcional impartido por Louis Hausman (1890-1972), que incluía la construcción de un modelo del cerebro a escala 4:1. John Kurtzke conservó siempre en su despacho el modelo que había realizado^{1,6}.

Durante el cuarto año efectuó dos rotaciones electivas de neurología, una en el Bellevue Hospital a tiempo parcial, y otra en el Hospital del Bronx a tiempo completo¹. Fue allí donde llevó a cabo su primer trabajo sobre la esclerosis múltiple, dedicado a la insuficiencia respiratoria

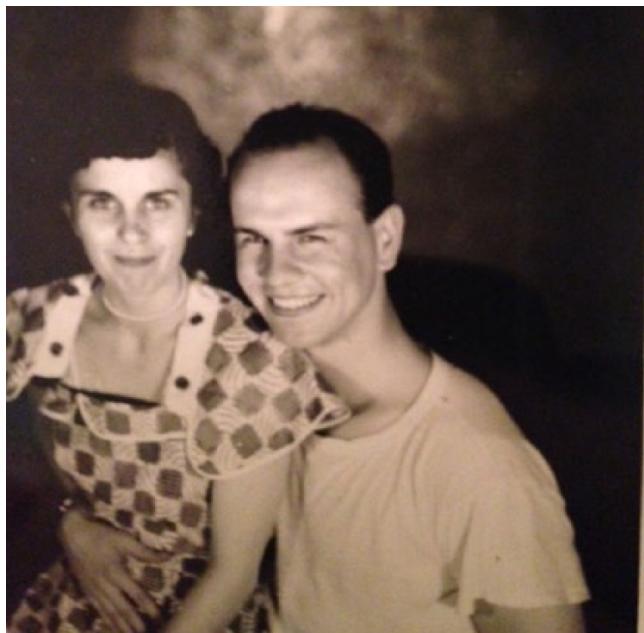


Figura 1. John Kurtzke y Margaret Nevin Kurtzke en la década de 1950 (izquierda) y en la de 2010⁴ (derecha).

aguda en esta enfermedad⁷. En la misma época también participó en un estudio epidemiológico sobre la fractura de Colles en Nueva York⁸.

Después de un internado de Medicina en el Kings County Hospital de Brooklyn, regresó al Hospital del Bronx, donde Wolff era director de formación, para realizar su residencia de neurología^{1,9}. De manera diferente a otros centros donde los residentes no cobraban, en la Administración de Veteranos pagaban un sueldo, que Kurtzke necesitaba imperiosamente, ya que era padre de dos hijos (figura 1)⁴. Lo hizo como médico del Departamento de Medicina y Cirugía en un nuevo programa denominado “Career Residency”, dentro del que iba a estar obligado a prestar dos años de servicio adicional como neurólogo a tiempo completo en un hospital de la Administración de Veteranos una vez finalizase su formación como residente. En esta situación se le consideraba médico de guardia disponible a toda hora y durante todos los días de la semana. Él estaba convencido de que podría continuar en el Hospital del Bronx, pero no sucedió así, ya que en julio de 1956 fue destinado al Hospital de la Administración de Veteranos de

Coatesville, Pensilvania, a 50 millas de Filadelfia. Se trataba de un hospital neuropsiquiátrico de 1700 camas en el que dirigía un nuevo Servicio de Neurología que contaba con 90 camas y era centro de referencia neurológica para los veteranos del área de Filadelfia. Años más tarde recordaría que allí vivió la revolución que significó para los pacientes psiquiátricos la introducción de la clorpromazina^{1,6}. Recibió su acreditación como especialista en neurología en 1958³.

En 1963, el Servicio de Neurología de Coatesville había crecido hasta disponer de cuatro neurólogos y un programa de dos años de residencia, con afiliación al Jefferson Medical College de Filadelfia, del que Kurtzke también era neurólogo asistente. Fue entonces cuando se le invitó a configurar un Servicio de Neurología en el Department of Veterans Affairs Medical Center de Washington DC, donde se estaba construyendo un nuevo hospital⁶. Sirvió como jefe de este servicio y profesor de neurología de la Universidad de Georgetown hasta su jubilación en 1995, tras lo que pasó a ser neurólogo consultor y jefe del programa de investigación en neuroepidemiología, además de profesor emérito de la universidad^{3,5}.



Figura 2. John Kurtzke, contralmirante de la Reserva Naval¹⁰.

Tras su servicio militar activo en el US Navy Medical Corps de 1944 a 1946, permaneció en la reserva naval hasta 1986, retirándose con el grado de contralmirante y recibiendo varias distinciones (figura 2)¹⁰. También fue neurólogo consultor desde 1966 del National Naval Medical Center, y profesor de neurología de la Uniformed Services University, ambos centros de Bethesda, Maryland, quedando como profesor distinguido a partir de 1992. Enseñó y fue mentor de cientos de neurólogos desde sus cargos docentes de Washington y Bethesda^{3,5,10}. Mitchell Wallin fue uno de sus más estrechos colaboradores en sus investigaciones neuroepidemiológicas y más tarde su sucesor.

Investigaciones sobre la isoniazida en la esclerosis múltiple y la escala DSS

Pocos meses después de que John Kurtzke iniciara su residencia en el Hospital de la Administración de Veteranos del Bronx, una enfermera le llamó la atención sobre un joven paciente parapléjico con esclerosis múltiple y tuberculosis que empezó a mover las piernas después de comenzar un tratamiento con isoniazida. Tras ensayarla en más pacientes junto con el jefe de sección de neurología Louis Berlin (1915-1971), consideraron que debían comprobar su eficacia en la enfermedad, pero fueron conscientes de que no disponían de un método aceptable para evaluar sus resultados, por lo que tuvieron que idear uno propio¹. Era evidente que para hacerlo se necesitaba un grupo adicional con el que comparar el efecto del fármaco y una herramienta para medir el cambio. Para ello contaban con los registros detallados

de 220 veteranos de la II Guerra Mundial, de los casi 300 casos de esclerosis múltiple hospitalizados en su centro entre 1944 y 1953, con exámenes exhaustivos al ingreso y al alta. Todos ellos se encontraban en los primeros años de la enfermedad, generalmente con pocos o ningún déficit antes del brote causante de su diagnóstico. La cuestión era cómo trasladar esos datos a un sistema de clasificación que integrase los hallazgos neurológicos dentro de un formato que reflejara todos los estadios de la enfermedad, desde el asintomático al gravemente afectado, y que fuese lo suficientemente simple de aplicar. En aquella época existía el método del neurólogo de Boston Leo Alexander (1905-1985)¹¹, un esquema complejo de 30 signos y discapacidades neurológicas, algunos duplicados, que contenía ítems adjudicados arbitrariamente y que resultaba de poca utilidad^{9,12,13}.

Sus hallazgos quedaron consolidados dentro de seis sistemas funcionales mutuamente excluyentes, por orden de frecuencia según aparecían en los pacientes: piramidal, cerebeloso, de tronco cerebral, sensitivo, de esfínteres (intestino y vejiga) y “otros” (misceláneo); cada uno estaba puntuado de 0 a 5, menos el último, que anotaban como 0-1. Se encontraron con que algunos pacientes mejoraban dentro de un sistema funcional y empeoraban en otro y además estas puntuaciones no se podían sumar entre ellas. Por lo que la esencia de cada sistema funcional en términos de presencia y severidad fue integrada dentro de una escala de disfunción neurológica global a la que Kurtzke llamó DSS, con grados de 0 a 10, con cada paso definido por la frecuencia y severidad de afectación de los diferentes sistemas funcionales. La escala apareció publicada en 1955 basándose en los datos obtenidos en 315 pacientes. En el artículo describió pormenorizadamente los diferentes grados de la escala y en otro de 1956 desglosaba las características de los seis sistemas funcionales^{12,13}.

Con esta primera versión de la escala evaluaron el resultado del tratamiento con isoniazida en 30 pacientes frente a 175 controles históricos ingresados en 1945-1953, que habían presentado actividad clínica dentro de los dos años anteriores al inicio del ensayo, que resultó positivo y fue publicado en 1954 en una revista de tuberculosis^{9,14}. Para confirmarlo o descartarlo, se desarrolló posteriormente un ensayo multicéntrico aleatorizado a doble ciego en 186 pacientes, en el que 88 recibieron 300 mg de isoniazida diarios y 98 un placebo, con un seguimiento mínimo de nueve meses por paciente. El estudio fue llevado a cabo en 11 hospitales

de la Administración de Veteranos por el VAMS Study Group dirigido por Benedict Nagler (1928-2013), jefe de la Oficina Central de la Administración de Veteranos, Gilbert Beebe (1912-2003), del National Research Council, y Leonard Kurland (1921-2001), jefe de la rama epidemiológica del National Institute of Neurological Diseases and Blindness de los National Institutes of Health (NIH). La evaluación fue realizada de manera independiente por neurólogos de la Administración de Veteranos, sin la participación de John Kurtzke¹⁵. No se había realizado nunca un ensayo clínico de este tipo en la esclerosis múltiple ni en cualquier otra enfermedad neurológica y fue publicado en *JAMA* en 1957. El resultado del ensayo fue negativo, pero significó el arranque de la escala DSS. Para Kurtzke supuso además el inicio de un cuarto de siglo de colaboración epidemiológica con los otros promotores del estudio^{16,17}.

Serie del ejército

Una consecuencia del ensayo fallido del VAMS Study Group con la isoniazida fue que sus miembros disponían de registros detallados de 16 millones de individuos que habían servido en el ejército durante la II Guerra Mundial. Era una oportunidad única para estudiar la historia natural de la enfermedad en personas del grupo de edad en el que suele debutar, disponiendo adicionalmente de controles no sesgados si los pacientes de esclerosis múltiple eran emparejados con personas sanas con las que coexistieron en el servicio activo. Kurtzke y sus colegas se pasaron años analizando los datos de esos registros⁶.

Los registros eran inusualmente completos, con evaluaciones al ingreso y al alta hospitalaria. Además, los exámenes del seguimiento posterior al servicio militar eran muy detallados. Revisaron todos los registros disponibles de los hospitales del ejército, la Administración de Veteranos y la medicina privada, así como un examen practicado por neurólogos de todo el país en los casos en que no contaban con información reciente. El resultado consistió en unos 3000 exámenes neurológicos que cubrían los primeros 20 años de la enfermedad de 762 varones diagnosticados de esclerosis múltiple en los hospitales del ejército entre 1942 y 1951, que en aquellos años contaban con excelentes neurólogos enrolados en el servicio militar. Cada uno de los cinco neurólogos del grupo registró sus diagnósticos separadamente en dos momentos diferentes, cuando se realizó el diagnóstico y tras el registro global¹⁷, codificando los signos hallados a través

de la escala DSS y sus sistemas funcionales. Clasificaron a 527 pacientes como afectos de esclerosis múltiple (476 definida y 51 probable), 146 con otros diagnósticos y 89 sin datos suficientes^{18,19}.

Los principios desarrollados para clasificar la esclerosis múltiple en estos veteranos sirvieron de base para alcanzar el consenso en un panel de expertos liderado por George Schumacher (1912-2008), también discípulo de Harold Wolff, del que formaron parte Kurtzke y otros miembros de la serie del ejército y cuyos resultados fueron publicados en 1965. En este panel categorizaron como casos definitivos a los que mostraban evidencia objetiva de enfermedad afectando a dos o más partes de la sustancia blanca del sistema nervioso central, ocurridos en episodios separados por más de 24 horas o con progresión clínica de unos seis meses, en personas entre 10 y 50 años de edad al inicio de la enfermedad, y que no se podían explicar mejor por otra causa²⁰. Esos criterios se consideraron los mejores y más simples para determinar el diagnóstico clínico. Todos los criterios posteriores, como los del Comité Poser²¹ o los más recientes y sucesivos del Panel Internacional McDonald han cumplido los requerimientos del Panel Schumacher¹⁹.

En esta investigación evaluaron solamente a los varones blancos, excluyendo el pequeño número de varones negros y mujeres diagnosticados de esclerosis múltiple para evitar posibles sesgos epidemiológicos, pero el grupo era tan grande que se podían esperar inferencias válidas para las mujeres, que solo representaban el 2% del grupo, lo que se aprovechó en un análisis posterior^{6,22}. Para el estudio epidemiológico, cada uno de los 762 varones diagnosticados inicialmente de esclerosis múltiple fue emparejado con un control basándose en la edad, sexo, raza, fecha de entrada en el servicio militar y supervivencia en la guerra. Las personas con esclerosis múltiple mostraron una relación fuertemente positiva con su nivel educacional, el estatus socioeconómico y la residencia en zonas urbanas. También mostraban un gradiente norte-sur para el lugar de residencia^{16,19,23}.

El grupo publicó ocho artículos mayores, la denominada serie del ejército —“Army series”—. Todos comparten el título principal “Studies on the natural history of multiple sclerosis” y los últimos cinco tienen a John Kurtzke como primer firmante. Los dos primeros artículos fueron publicados en 1966, y el último en 1977⁵. El primero mostraba el diseño del estudio y el segundo estaba dedicado a la neuritis óptica en los brotes iniciales^{18,24}.

En el tercero se realizó un análisis epidemiológico del grupo²³. Las siguientes publicaciones estudiaban las características del inicio de la enfermedad, los factores pronósticos y la supervivencia. En cuanto al pronóstico, descubrieron que el estado neurológico cinco años después del inicio de la enfermedad predecía el curso evolutivo de los siguientes 13 años²⁵.

Evolución de la escala DSS

En 1961, tras la evaluación de 408 pacientes, los 315 del Hospital del Bronx y 93 adicionales de Coatesville, Kurtzke amplió la metodología combinada de la escala DSS y los sistemas funcionales con la incorporación de dos nuevos sistemas frecuentemente afectados, el visual y el cerebral o mental, con la mayoría de las puntuaciones de los diferentes sistemas ampliada de 5 a 6, mientras el denominado “otros” se continuó registrando como 0-1. Además, indicaba que era necesario incluir por lo menos a 200 pacientes seguidos durante dos años para responder sobre la eficacia del tratamiento en un ensayo terapéutico^{17,26}.

En una nueva revisión de la escala DSS publicada en 1965, recapitulaba sobre su estructura a la luz de los datos preliminares de la serie del ejército, realizando una reestructuración del sistema funcional sensitivo y cambios menores en el de la función vesical e intestinal²⁷. Esta revisión coincidió con el segundo ensayo terapéutico en la esclerosis múltiple, en el que también participó Kurtzke, que se realizó en diez centros universitarios para analizar el efecto de la ACTH en las exacerbaciones agudas, con un informe final positivo publicado en 1970^{19,28}.

En el momento del diagnóstico, los cuatro sistemas funcionales más afectados en los 527 casos de esclerosis múltiple de la serie del ejército eran de nuevo por orden de frecuencia el piramidal, cerebeloso, de tronco cerebral y sensitivo, que se clasificaron como mayores y aparecían alterados en la mayoría de los pacientes en cualquier estadio de la enfermedad. Los cuatro menores fueron los de las funciones vesical e intestinal, visual, cerebral (mental) y el grupo misceláneo “otros”²⁹. Una elaboración posterior determinó que los diferentes patrones de los sistemas funcionales en el diagnóstico de cualquier paciente pueden ser descritos cualitativamente en base a los parámetros de afectado (1) o no afectado (0) mediante un número binario de ocho dígitos sin tener en cuenta la severidad de cada sistema funcional. Definieron 256 posibles patrones de afectación para

cada persona. Un alto porcentaje de pacientes tenían una alteración múltiple de los cuatro sistemas funcionales mayores, incluso en el momento del diagnóstico inicial. Teniendo en cuenta que cada sistema funcional era designado independientemente de los otros, juntos abarcaban todos los posibles signos del examen neurológico y podían ser calculados estadísticamente. Con esta premisa, estudiaron los patrones específicos de 335 varones con documentación completa del grupo de 476 con esclerosis múltiple definida de la serie del ejército. La mitad de los diagnósticos cumplía uno de los 14 patrones más comunes y el 96% estaba incluido dentro de 86 patrones, con una concordancia que persistía en toda la serie. Los otros 170 patrones eran altamente improbables. Cada sistema funcional empeoraba en frecuencia y severidad de afectación en correlación con el incremento de la DSS, que globalmente mostró una distribución de frecuencias unimodal, aunque en otra serie de pacientes registrados 16 años después del inicio de la enfermedad presentó bimodalidad, representando dos subgrupos de pacientes, los de peor pronóstico y los que lo tenían más benigno^{17,30,31}.

Con el uso de la escala DSS en los ensayos terapéuticos se reconoció que los pacientes podían mostrar cambios no suficientemente captados con los 11 pasos de la escala. La única manera que observó Kurtzke para solventar el problema fue desdoblar cada paso o grado, transformando cada punto de la escala DSS desde 1,0 y 1,5 hasta 9,0 y 9,5, convirtiéndola en la escala de 20 pasos que constituye la EDSS. Además, introdujo nuevas modificaciones en las puntuaciones de las funciones sensitiva y de esfínteres. Para ello tuvo que emplear unas definiciones más arbitrarias, ya que no era factible revisar las puntuaciones previas. Este sistema para sintetizar la afectación clínica del sistema nervioso central ha permanecido sin cambios desde 1983 hasta la actualidad^{17,30}.

Las sucesivas cohortes de veteranos

La experiencia de la serie del ejército incitó a Kurtzke y su grupo a investigar una cohorte de todo el país con los veteranos de la II Guerra Mundial y la guerra de Corea, lo que se tradujo en ocho nuevas publicaciones realizadas entre 1979 y 2000^{22,32}. La serie incluyó a 5305 veteranos que en 1956 estaban diagnosticados de esclerosis múltiple y cuyo estudio iniciaron a partir del noveno o décimo año de evolución clínica, volviendo a disponer de controles preenfermedad no sesgados. Esto dio la oportunidad de investigar la enfermedad en hombres

blancos y negros, y en mujeres blancas, evaluando los factores de riesgo. Como en la primera serie del ejército, el nivel educacional fue superior en los pacientes con esclerosis múltiple de los tres grupos, así como el estatus socioeconómico y la residencia urbana versus la rural. Las mujeres blancas tenían un riesgo relativo de padecer esclerosis múltiple de 1,79 respecto a los varones blancos, lo que expresaba un cambio desde cuando la enfermedad predominaba en varones. Aún persistía el exceso entre los blancos respecto a otras razas, con un riesgo relativo de 0,44 en varones negros y 0,22 en otras etnias^{16,32}.

Para estudiar el papel de la migración se comparó en los varones blancos el riesgo relativo entre los pacientes con esclerosis múltiple y los controles según el lugar de nacimiento y de residencia previa al servicio militar. Existían tres gradientes de riesgo relativo de esclerosis múltiple según el lugar de nacimiento, elevado en el norte, bajo en el sur e intermedio en la zona entre ambos territorios, que variaba cuando migraban de una a otra. Así, todas las ratios descendieron cuando se desplazaban de la zona norte a la media o la sur, y aumentaban en sentido inverso^{6,33}.

Una nueva serie de veteranos que sirvieron durante la guerra de Vietnam y épocas posteriores aportó más información. La serie estaba constituida por 5345 veteranos incorporados al servicio entre 1960 y 1994, emparejados con sus controles en proporción de 1:2. En la serie anterior a ella, el riesgo relativo de padecer esclerosis múltiple entre las mujeres blancas respecto a los varones blancos había sido de 1,79, y en esta ya fue de 3,0 para todas las mujeres. El riesgo relativo de esclerosis múltiple fue menor en los varones negros respecto a los blancos (0,67), pero había crecido respecto a la serie anterior (0,44). La distribución geográfica según el estado de residencia al incorporarse al servicio también mostró un gradiente norte-sur, como en la serie de la II Guerra Mundial y la guerra de Corea, pero que se fue atenuando con el tiempo. Concluyeron que esos marcados cambios en la geografía, sexo y raza en un intervalo de tiempo tan breve implicaban fuertemente un factor ambiental en la causa o precipitación de la enfermedad (figura 3)³⁴.

Wallin y Kurtzke presentaron una tercera cohorte de veteranos del ejército que sirvieron en 1990-2007, durante la era de la guerra del Golfo. Incluía a 2691 pacientes, un 66% de ellos varones. Es la primera cohorte en la que ofrecieron datos de incidencia anual, que fue de 9,6 casos por 100 000 habitantes, una cifra

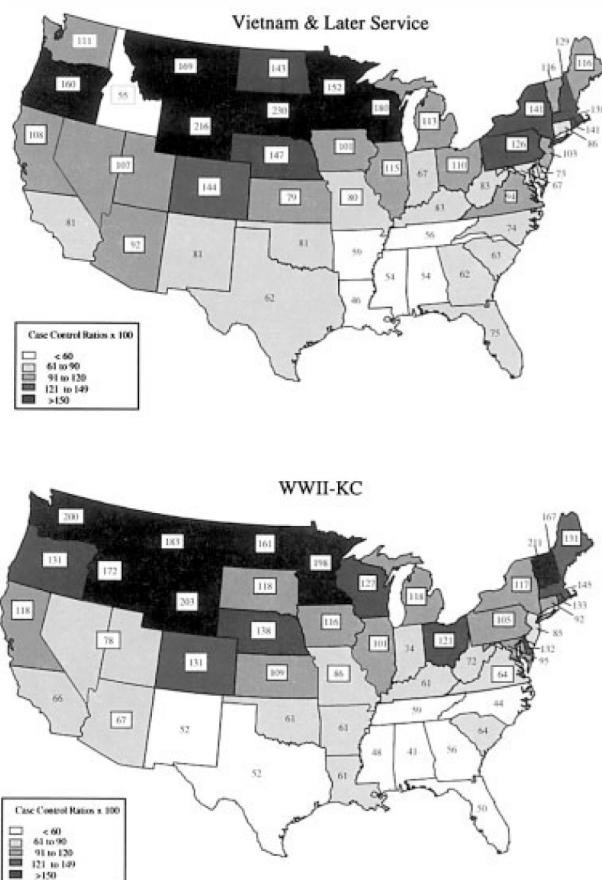


Figura 3. Índice de casos y controles ajustados ($\times 100$) para varones blancos veteranos del ejército de los Estados Unidos con esclerosis múltiple cuando ingresaron en el servicio militar. Arriba, cohorte de Vietnam y posterior. Abajo, cohorte de la II Guerra Mundial y la guerra de Corea³⁴.

elevada. El riesgo relativo de sufrir esclerosis múltiple fue de 3,5 en las mujeres comparado con los varones de toda la cohorte, independientemente de la raza, y 1,2 en los varones negros comparados con los blancos. Los resultados fueron todavía más impresionantes si contemplamos que las tres cohortes abarcan más de 65 años de observación directa. Utilizando a los hombres blancos como referencia, se vio un aumento significativo y estable del riesgo de esclerosis múltiple en las mujeres y los varones negros. Así, comparando con todos los varones, el riesgo relativo de las mujeres de la cohorte fue ascendiendo desde la II Guerra Mundial y la guerra de Corea (1,79), la guerra de Vietnam (3,0) y la guerra del Golfo (3,5). En los varones negros comparados con



Figura 4. De izquierda a derecha, John Kurtzke, Anne Helleberg y Kay Hellested en las Islas Feroe, en junio de 1991⁶.

los blancos, el riesgo relativo fue sucesivamente de 0,44, 0,67 y 1,2 en las tres cohortes. También describieron las características clínicas de esta tercera cohorte, con un 94% de formas remitentes-recurrentes y un 6% de progresivas. Estas últimas predominaban entre los varones y las personas negras de ambos sexos. Estos cambios observados en las cohortes de veteranos fueron extraordinariamente concordantes con las tendencias que se observaron en otras grandes series de las últimas décadas. También se apreció que el gradiente latitudinal en la prevalencia de esclerosis múltiple se volvía a reducir en esta última cohorte^{35,36}.

Epidemias en la región del Atlántico Norte: las Islas Feroe

Las epidemias relacionadas con la esclerosis múltiple pueden servir para definir la enfermedad no solo como adquirida, sino también como transmisible. Así, se evidenciaron epidemias que pudieron tener precipitantes comunes en territorios étnicamente similares de varios grupos de islas del Atlántico Norte. Se describieron epidemias definidas en las Islas Feroe y probables en Islandia³⁷ y las Islas Shetland-Orkney. Los casos registrados en Islandia entre 1900 y 1975 aportaron datos al menos de una epidemia iniciada en 1945 basándose en que

la tasa de incidencia media fue de 1,6 casos por 100 000 habitantes en 1923-1944, de 3,2 casos en 1945-1954, y se redujo a 1,9 casos en 1955-1974. En las Islas Shetland-Orkney, donde disponían de registros entre 1911 y 1985, la incidencia anual entre 1938 y 1970 evidenció epidemias recurrentes, sobrepasando varias veces los 14 casos por 100 000 habitantes, tasas entre las más altas reportadas nunca, que posteriormente descendieron bruscamente a 3 casos^{6,7}.

En la década de 1960, los neurólogos daneses Mogens Fog (1904-1990) y Kay Hellested (1918-1998) y el norirlandés Sydney Allison (1899-1978) iniciaron un proyecto para estudiar la epidemiología de la esclerosis múltiple en las Islas Shetland-Orkney, donde en 1962 la enfermedad era extremadamente prevalente (153 casos por 100 000 habitantes), y las Islas Feroe, en las que, aunque elevada, era bastante inferior (54 casos por 100 000 habitantes) y con grupos de edad diferentes entre los afectados^{38,39}.

Desde comienzos de la década de 1970, John Kurtzke se incorporó al estudio de los casos de las Islas Feroe junto a Kay Hellested y Anne Helleberg (figura 4)⁶. Entre 1974 y 1999, Kurtzke visitó las islas durante casi todos los veranos y al menos uno de los miembros del grupo examinó a cada habitante sospechoso de padecer una esclerosis múltiple. Para hallar cualquier posible caso conocido desde 1900 revisaron todas las fuentes concebibles de información médica, sin que hallaran ninguna evidencia de la enfermedad con anterioridad a julio de 1943, fecha en que debutó el primer caso^{40,41}. El primer artículo de la serie apareció en 1979⁴², seguido por otras seis publicaciones numeradas y una vigorosa defensa de sus datos en 1988⁴³, con una recapitulación final en 2001⁴⁴.

Entre los nativos residentes en las Islas Feroe tuvieron lugar cuatro procesos epidémicos de esclerosis múltiple. En julio de 1943 comenzaron los síntomas del primer paciente, anunciando una epidemia de 21 casos entre una población de 26 000 feroeses. La enfermedad apareció explosivamente en forma de epidemia de tipo 1 con un pico de incidencia de 10 casos por 100 000 habitantes en 1945 y 1946, de forma simultánea en poblaciones muy separadas dentro de las islas. Este primer episodio fue seguido por tres epidemias sucesivas de tipo 2, de 10, 10 y 13 casos. La edad de exposición para la primera epidemia fue de 11-45 años, que era la que tenían los pacientes en 1941. Las epidemias de tipo 1 se presentan en una población susceptible expuesta por primera vez a un agente infeccioso virulento y las de tipo 2 ocurren entre

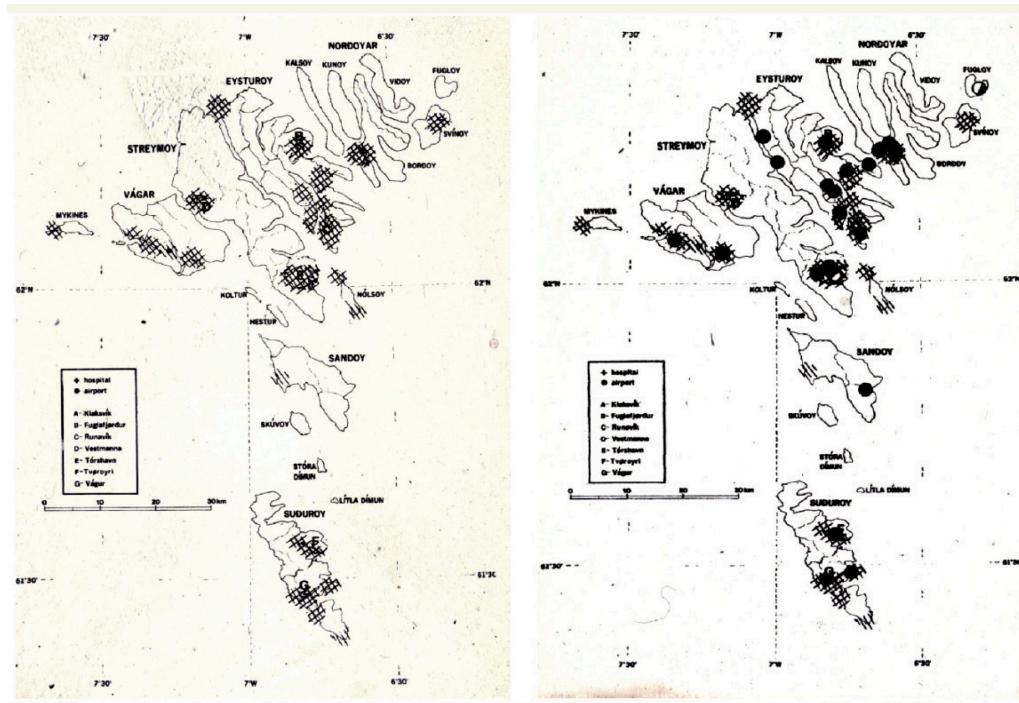


Figura 5. La esclerosis múltiple en las Islas Feroe. A la izquierda, los campamentos de las tropas británicas durante la II Guerra Mundial marcados en rayado cruzado cuando estaban situados en las aldeas de los feroeses y en líneas diagonales cuando se localizaban fuera de las aldeas. A la derecha, superposición de los lugares de residencia de los feroeses con esclerosis múltiple de la primera epidemia, marcados con un punto negro, con los campamentos de las tropas británicas⁶.

una población en la que el agente ya se ha establecido. En las de tipo 1, las edades de los afectados clínicamente definen el rango de edad susceptible a la infección⁴⁴.

Atribuyeron la primera epidemia a la ocupación de las islas por las tropas británicas durante cinco años de la II Guerra Mundial (abril 1940-septiembre 1945), que habrían introducido una infección específica y persistente, probablemente asintomática, a la que denominaron afección primaria de esclerosis múltiple (PMSA, *primary multiple sclerosis affection*), que tardó dos años en transmitirse a la población nativa, con un contagio de persona a persona (figura 5)⁶. Una pequeña proporción de las personas con PMSA desarrollarían años más tarde una esclerosis múltiple clínica. La elaboración de modelos de transmisión de la PMSA a través de cohortes sucesivas ajustó los datos para la segunda y tercera epidemia y predijo una cuarta, con picos de 13 años de intervalo. En esta hipótesis el agente era transmisible, pero no la

esclerosis múltiple clínica⁴⁴. Los pacientes de las epidemias sucesivas vivían principalmente en las mismas ciudades que los pacientes de la primera epidemia, que también eran los lugares donde se habían asentado las tropas británicas. Aunque toda la población nativa feroesa se encontraba en riesgo de padecer una PMSA, el intervalo de edad de los que la adquirieron estuvo limitado a aquellos con mayor actividad hormonal, algo característico en la susceptibilidad a esta enfermedad. La primera epidemia estuvo marcada por una incubación más corta y mayor severidad de la que el agente produce en las áreas endémicas^{6,40,45}.

En 2010 estudiaron los registros daneses de todas las enfermedades notificables en las Islas Feroe para el periodo 1900-1977 y en particular si hubo alguna en exceso durante la II Guerra Mundial. Concluyeron que la principal candidata a ser la PMSA era la gastroenteritis infecciosa aguda con una forma de transmisión fecal-oral, que

afectó a personas de todas las edades y persistió durante toda la contienda^{6,46}. Hasta el final de su vida, Kurtzke defendió la tesis de que podía tratarse de un enterovirus neurotrópico⁴⁷. En las décadas de 1950 y 1960 se establecieron similitudes epidemiológicas con la poliomielitis, que es causada por un enterovirus, pero este investigador no las encontró consistentes^{6,48,49}. Respecto al virus de Epstein-Barr, lo admitió posteriormente como factor precipitante de los síntomas de la enfermedad, pero no como causante de la misma⁴⁶.

Distribución geográfica de la esclerosis múltiple

John Kurtzke ha sido el explorador más concienzudo de los patrones de distribución geográfica de la esclerosis múltiple. Entre 1957 y 1963, revisó en detalle todos los estudios de prevalencia que pudo hallar sobre la enfermedad. En esa época poseían buenos registros los países nórdicos y Suiza, donde había zonas contiguas de concentración de casos. Sobre todo, existía una zona de concentración de elevada frecuencia de esclerosis múltiple que se denominó “foco fenoescandiano”. Este espacio parecía tener su centro geográfico en la región de los lagos interiores del centro-sur de Suecia y se extendía por el golfo de Botnia hasta el sudoeste de Finlandia, y por el oeste y sur a Noruega y Dinamarca^{6,49}.

La primera diseminación en Europa relacionada con la esclerosis múltiple pudo ser debida a la guerra de los Treinta Años del siglo XVII, durante la cual las tropas suecas ocuparon parte de Alemania, el noroeste de Suiza y el noreste de Francia. La idea sostenida durante mucho tiempo de la existencia de un gradiente norte-sur pudo ser un reflejo de esta propagación desde Suecia. A mediados del siglo XIX se produjo una destacada emigración desde Suecia y Noruega hacia los Estados Unidos, sobre todo a los estados de Minnesota y Wisconsin, que fueron el principal foco de elevada frecuencia de esclerosis múltiple en la época de la I Guerra Mundial, y desde allí pudo extenderse hacia el este y el norte de la costa atlántica⁶.

La esclerosis múltiple estaba distribuida geográficamente por el mundo dentro de tres zonas de alta, media y baja frecuencia. Esta configuración cambió a lo largo de la segunda mitad del siglo XX con un crecimiento lento desde este origen aparentemente escandinavo. En los años sesenta y setenta la prevalencia era elevada, a partir de 30 casos por 100 000 habitantes, en el norte y centro de Europa, sur de Canadá y norte de Estados Unidos,

sudeste de Australia y Nueva Zelanda, mientras que era media, entre 5 y 29 casos, en el sur de Europa, norte de África y sur de Estados Unidos, y baja en Asia y la mayor parte de África y Latinoamérica. A comienzos del siglo XXI se observó una alta frecuencia en la mayoría de los países de Europa occidental, Israel, Canadá y Estados Unidos, con disminución del gradiente entre el norte y el sur del país, sudeste de Australia y Nueva Zelanda, y el noroeste y lejano oriente de Rusia, así como frecuencias medias en el norte de África, Sudáfrica, Latinoamérica y Japón^{6,40,50,51} (figura 6)⁵¹.

Inmigración. Los ejemplos de Sudáfrica y Francia

Las investigaciones sobre las personas que han inmigrado desde áreas con diferentes riesgos de padecer la esclerosis múltiple apoyan la idea de que es ordinariamente adquirida en la temprana adolescencia cuando el sistema inmunológico todavía se está desarrollando, con un periodo de latencia alargado entre la adquisición de la enfermedad y el inicio de los síntomas, y una susceptibilidad que se extiende hasta aproximadamente los 45 años de edad^{3,51}.

En 1971, John Kurtzke estudió con el británico Geoffrey Dean (1918-2009) el caso de los migrantes que llegaron a Sudáfrica procedentes de Europa. Un estudio nacional de prevalencia de esclerosis múltiple basado en el censo de 1960 halló una frecuencia de esclerosis múltiple muy superior entre los migrantes nacidos en el norte y centro de Europa en comparación con la población blanca angloparlante nacida en el país y otras etnias. Al estudiar el posible efecto de la edad de inmigración, advirtieron que el riesgo de desarrollar la enfermedad se redujo a menos de un tercio de lo esperado para los que emigraron a una edad inferior a los 15-16 años. Era una nueva evidencia de que la esclerosis múltiple es una enfermedad exógena adquirida de naturaleza incierta. Kurtzke ya creía entonces, con anterioridad a sus estudios de las Islas Feroe, que esta enfermedad es adquirida en áreas endémicas como la Europa del Norte alrededor de los 15 años y se mantiene latente hasta que hay suficientes lesiones para que aparezcan los síntomas. Así sucede para que los inmigrantes mayores de 15 años posean la prevalencia de la región de origen como lugar de adquisición de la esclerosis múltiple, mientras que los que lo hacen a una edad menor tendrán la prevalencia del lugar donde se encuentren en esa época⁴⁸.



Figura 6. Distribución mundial de la esclerosis múltiple hacia 2003. En negro, las zonas de alta prevalencia (> 30). Marcadas con puntos, las zonas de prevalencia media (5-29 casos por 100 000 habitantes) y con líneas diagonales, las de baja prevalencia (< 5 casos por 100 000 habitantes)⁵¹.

Kurtzke y Wallin estudiaron con Nicole Delasnerie-Lauprêtre la esclerosis múltiple de los norteafricanos de origen francés, denominados *pied-noirs*, que emigraron a la metrópoli durante las décadas de los años cincuenta y sesenta del siglo pasado. Los migrantes con inicio de la enfermedad después de la inmigración tenían una tasa de prevalencia 1,5 veces superior a la tasa global de Francia. Estas tasas superiores a las de la población nativa son típicas de una primera exposición a una enfermedad infecciosa. El resto de los inmigrantes con esclerosis múltiple, que habían presentado la enfermedad en África del Norte, tenían la prevalencia media de su lugar de nacimiento. Los migrantes que debutaron con la enfermedad en Francia mostraron un periodo mínimo de tres años y un intervalo medio de 13 antes del inicio de los síntomas, contados desde la edad de 11 años o de la edad de inmigración si eran mayores. Eso también sugiere que, como en otros estudios, la susceptibilidad a la esclerosis múltiple se extiende generalmente desde los 11 hasta los 45 años^{6,52}.

La etiología de la esclerosis múltiple

Con posterioridad a la muerte de John Kurtzke, en 2017 se publicó un artículo que firmaba con Mitchell Wallin sobre la contribución de la genética y el ambiente —naturaleza versus crianza— en la etiología de la esclerosis múltiple. Se mostraban de acuerdo en que los dos factores contribuyen a la misma, pero concluían que el ambiente es la fuerza dirigente abrumadora. Las variaciones geográficas iniciales en Europa, Estados Unidos o Australia, con una difusión posterior desde las áreas de alto a las de menor riesgo en una o dos generaciones, indican un ritmo demasiado rápido para que sea decisiva y de importancia etiológica una influencia genética, la latitud y la luz solar o la vitamina D. Por otra parte, los estudios de migración y las epidemias dan soporte a la hipótesis ambiental⁵¹.

Señalaban que en una enfermedad que había tenido predilección por los varones blancos, el predominio de las mujeres y el peso de otras razas iban en aumento. Reconocían que la infección por el virus de Epstein-Barr,



Figura 7. John Kurtzke rodeado de jóvenes asistentes a un simposio de los NIH en noviembre de 2015, en Washington, tres semanas antes de su muerte⁵³.

los bajos niveles de vitamina D y el tabaquismo han demostrado ser factores de riesgo para el desarrollo de la esclerosis múltiple. También consideraban que, aunque ya se habían identificado más de 50 nuevos *loci* genéticos para la enfermedad, estos contribuían mínimamente al riesgo global, siendo los *loci* HLA los que más aportan. Eran conscientes de la rareza de la enfermedad en algunos grupos étnicos y, basándose en estudios de gemelos monocigóticos, consideraban que la carga genética en la enfermedad era como máximo de un 30%⁵¹.

Kurtzke aceptaba que la esclerosis múltiple es primariamente una enfermedad autoinmune precipitada por unos factores ambientales indefinidos en un huésped predispuesto. Tras sus estudios en las Islas Feroe, aventuró la existencia de una infección específica, generalizada y no identificada a la que denominó PMSA, una infección persistente transmitida de persona a persona, pero en la que solo una pequeña proporción de los afectados desarrollaba una esclerosis múltiple clínica, para lo que era necesaria una exposición prolongada iniciada entre la adolescencia y los 45 años⁴⁰. Defendió hasta tres semanas antes de su muerte, en un simposio de los NIH, que la evidencia epidemiológica sugiere que un agente infeccioso transmitido a través del tracto intestinal pudo haber iniciado la enfermedad^{53,54}, posiblemente un enterovirus neurotrópico⁴⁷ (figura 7)⁵³.

Polemicas en torno a la escala EDSS

A lo largo de los años han surgido diversas voces críticas señalando debilidades de la escala EDSS, pero su última

versión de 1983 ha persistido inalterada hasta la actualidad⁹. Sin embargo, ha existido una polémica con un sistema de evaluación empleado en los ensayos clínicos conocido como Neurostatus, cuya figura más visible es el neurólogo suizo Ludwig Kappos, que integra la escala EDSS sin autorización expresa de John Kurtzke. Según Kappos, el origen del Neurostatus se remonta a 1982 durante el diseño de un ensayo clínico prospectivo que se realizó en Alemania comparando el efecto de la ciclosporina A y la azatioprina en el tratamiento de la esclerosis múltiple. En él emplearon la escala EDSS, cedida generosamente por Kurtzke un año antes de su publicación oficial. El estudio resultó negativo, pero utilizaron las puntuaciones del seguimiento de más de 2000 pacientes durante dos años para transformar la EDSS y sus sistemas funcionales con el fin de mejorar su fiabilidad^{17,55,56}. Kurtzke continuaba defendiendo su sentencia de 1989 de que la escala EDSS es como la democracia, que ha sido denominada la peor forma de gobierno, con excepción de todas las demás. Él personalmente solo la modificaría para retornar a la antigua DSS⁹. Las dos escalas de Kurtzke, DSS y EDSS, de las que fue único responsable, nacieron como parte de su trabajo en la Administración de Veteranos y siempre se han mantenido dentro del dominio público, sin restricciones para su uso¹⁹.

Epidemiología de otras enfermedades neurológicas

Desde los años cincuenta, John Kurtzke defendió la necesidad de que los neurólogos poseyeran conocimientos básicos de epidemiología y realizaran estudios de población aplicados a la clínica. Favoreció el nacimiento y desarrollo de una nueva disciplina, la neuroepidemiología, que utiliza los métodos epidemiológicos comunes de investigación ligados a aspectos característicos de las enfermedades neurológicas, que incluyen condiciones difíciles de registrar y clasificar, ya que no se dispone de pruebas específicas para su diagnóstico³. Kurtzke fue en 1965 uno de los tres fundadores de la Sociedad de Epidemiología Neurológica junto a Leonard Kurland y Milton Alter (1929-2016). En 1967 pasaron a usar el término neuroepidemiología y la convirtieron en una sección de la American Academy of Neurology (AAN). En 1982 fundaron la revista *Neuroepidemiology*, con Bruce Schoenberg (1942-1987) como primer editor⁵⁷.

El trabajo de John Kurtzke no se restringió a la esclerosis múltiple, sino que se extendió a la epidemiología de otras enfermedades y síndromes neurológicos como la esclerosis lateral amiotrófica^{58,59}, la miastenia gravis⁶⁰, la

epilepsia⁶¹, la enfermedad de Parkinson^{62,63}, los tumores cerebrales⁶⁴, las malformaciones congénitas del sistema nervioso⁶⁵ y los traumatismos de la médula espinal⁶⁶, entre otros. Asimismo, participó en estudios epidemiológicos y ensayos clínicos sobre la patología vascular cerebral⁶⁷⁻⁶⁹ y el síndrome de Guillain Barré⁷⁰⁻⁷¹. Además, fue un experimentado neurólogo general y un extraordinario observador de signos neurológicos, para los que promovió una aproximación multidisciplinaria⁵⁴. En este último aspecto contó en Washington con la colaboración clínica del jefe de sección de neurología Elmo Masucci (1920-1995)¹. También se preocupó por la calidad de la asistencia y formación neurológica de los profesionales de la medicina^{1,72-74}.

Producción científica y reconocimientos

John Kurtzke se mantuvo académicamente activo hasta pocos días antes de su muerte. A lo largo de más de 60 años de carrera participó en unas 550 publicaciones^{4,10}. En la base de datos PubMed, con fecha de noviembre de 2024, aparece como autor o coautor de 224 artículos médicos.

Recibió numerosos reconocimientos, entre los que podemos destacar el Premio John Dystel de investigación en esclerosis múltiple de la National Multiple Sclerosis Society y la AAN, concedido en 1997, y el Premio Charcot de la Federación Internacional de Sociedades de Esclerosis Múltiple en 1999, así como varias distinciones de la Administración de Veteranos y la Marina de Estados Unidos. Fue profesor visitante en universidades de todo el mundo. Recibió un grado honorífico de la Universidad de Ferrara, en Italia, y era miembro honorario de las sociedades neurológicas de Dinamarca, Francia y Alemania³⁻¹⁰.

Una vida en familia

En 1950 John Kurtze se casó con Margaret Peggy Nevin (1926-2023), química de profesión, que trabajó en los laboratorios Pfizer en la investigación y desarrollo de fármacos como la bacitracina⁷⁵ (figura 1)⁴. El matrimonio tuvo ocho hijos, cinco mujeres y tres varones, veintiún nietos y nueve bisnietos. La familia residió desde 1963 en Falls Church, Virginia, población próxima a Washington. Kurtzke fue durante toda su vida un católico practicante, dedicado a su carrera científica y profesional, y a su extensa familia. Trabajó hasta el último día de su vida y la muerte le sobrevino el 1 de diciembre de 2015 a causa

de un accidente vascular cerebral. Le sobrevivieron su esposa y seis de sus hijos⁴. Su hijo mayor, John Francis Kurtzke Jr (1951-2013), fue sacerdote y profesor universitario de matemáticas⁷⁶.

Conclusiones

John Kurtzke ha sido una figura destacada de la neurología internacional durante varias décadas. Además de ser un excelente clínico, fue uno de los fundadores de la moderna neuroepidemiología, dedicándose especialmente al estudio de la esclerosis múltiple.

A partir de sus investigaciones con grandes cohortes de militares veteranos, describió la historia natural de la enfermedad y creó la EDSS, una escala para evaluar su estado clínico que sigue siendo una herramienta útil a nivel internacional después de cuatro décadas transcurridas desde su aparición.

Propuso la distribución geográfica de la esclerosis múltiple en el mundo en tres zonas, con una mayor frecuencia de la enfermedad en las regiones más distantes del ecuador. Tras sus estudios sobre epidemias e inmigración, defendió que la enfermedad es debida principalmente a factores ambientales, con una participación menor de la genética, proponiendo una etiología infecciosa de probable carácter vírico adquirida en fases tempranas de la adolescencia.

Los conocimientos sobre la esclerosis múltiple evolucionan rápidamente y algunas de las opiniones de Kurtzke han quedado desfasadas, pero la huella que ha dejado en el conocimiento de esta enfermedad es imborrable.

Conflictos de interés y fuentes de financiación

Este trabajo es original. Se ha presentado en la LXXVII Reunión Anual de la SEN. No ha recibido ningún tipo de financiación pública o privada.

Bibliografía

1. Kurtzke JF. On the role of veterans in the development of neurology in the United States: a personal reflection. *Neurology*. 1997;49:323-33.
2. Kurtzke JF. Origin of DSS: to present the plan. *Mult Scler*. 2007;13:120-3.
3. Granieri E. Laurea Honoris Causa conferred to John F. Kurtzke. University of Ferrara, 7 April 2000. *Neurol Sci*. 2000;21:379-81.
4. Bever CT Jr, Wallin MT. Tribute to John F. Kurtzke, MD, FACP, FAAN: 1926-2015. *Mult Scler*. 2016;22:267-8.

5. Stafford N, John F, Kurtzke. Br Med J. 2016;352:i584.
6. Kurtzke JF. Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim's progress. Brain. 2013;136:2904-17.
7. Guthrie TC, Kurtzke JF, Berlin L. Acute respiratory failure in multiple sclerosis and its management. Ann Intern Med. 1952;37:1197-203.
8. Bacorn RW, Kurtzke JF. Colles' fracture; a study of two thousand cases from the New York State Workmen's Compensation Board. J Bone Joint Surg Am. 1953;35-A(3):643-58.
9. Kurtzke JF. The Disability Status Scale for multiple sclerosis: apologia pro DSS sua. Neurology. 1989;39:291-302.
10. Wallin MT. In memoriam: John F. Kurtzke, MD, FACP, FAAN 1926-2015. Mult Scler Relat Disord. 2016;5:A2.
11. Alexander L. New concept of critical steps in course of chronic debilitating neurologic disease in evaluation of therapeutic response: longitudinal study of multiple sclerosis by quantitative evaluation of neurologic involvement and disability. AMA Arch Neurol Psychiatry. 1951;66:253-71.
12. Kurtzke JF. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. Neurology. 1955;5:580-3.
13. Kurtzke JF. Course of exacerbations of multiple sclerosis in hospitalized patients. Arch Neurol Psychiatr. 1956;76:175-84.
14. Kurtzke JF, Berlin L. The effects of isoniazid on patients with multiple sclerosis: preliminary report. Am Rev Tuberc. 1954;70:577-92.
15. Veterans Administration Multiple Sclerosis Study Group. Isoniazid in treatment of multiple sclerosis. JAMA. 1957;163:168-72.
16. Kurtzke JF. Some contributions of the Department of Veterans Affairs to the epidemiology of multiple sclerosis. Mult Scler. 2008;14:1007-12.
17. Kurtzke JF. On the origin of EDSS. Mult Scler Relat Disord. 2015;4:95-103.
18. Nagler B, Beebe GW, Kurtzke JF, Kurland LT, Auth TL, Nefzger MD. Studies on the natural history of multiple sclerosis. 1. Design and diagnosis. Acta Neurol Scand. 1966;42(S19):141-56.
19. Kurtzke JF. Historical and clinical perspectives on the expanded disability status scale. Neuroepidemiology. 2008;31:1-9.
20. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF. 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.
21. 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.
22. Kurtzke JF, Beebe GW, Norman JE Jr. Epidemiology of multiple sclerosis in United States veterans: 1. Race, sex, and geographic distribution. Neurology. 1979;29:1228-35.
23. Beebe GW, Kurtzke JF, Kurland LT, Auth TL, Nagler B. Studies on the natural history of multiple sclerosis. 3. Epidemiological analysis of the army experience in World War II. Neurology. 1967;17:1-17.
24. Kurland LT, Beebe GW, Kurtzke JF, Nagler B, Auth TL, Lessell S, Nefzger MD. Studies on the natural history of multiple sclerosis. 2. The progression of optic neuritis to multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 1966;42(S19):157-76.
25. Kurtzke JF, Beebe GW, Nagler B, Kurland LT, Auth TL. Studies on the natural history of multiple sclerosis. 8. Early prognostic features of the later course of the illness. J Chronic Dis. 1977;30:819-30.
26. Kurtzke JF. On the evaluation of disability in multiple sclerosis. Neurology. 1961;11:686-94.
27. Kurtzke JF. Further notes on disability evaluation in multiple sclerosis, with scale modifications. Neurology. 1965;15:654-61.
28. Rose AS, Kuzma JW, Kurtzke JF, Namerow NS, Sibley WA, Tourtellotte WW. Cooperative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis. ACTH vs. placebo-final report. Neurology. 1970;20:1-59.
29. Kurtzke JF, Beebe GW, Nagler B, Auth TL, Kurland LT, Nefzger MD. Studies on the natural history of multiple sclerosis. 6. Clinical and laboratory findings at first diagnosis. Acta Neurol Scand. 1972;48:19-46.
30. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33:1444-52.
31. Kurtzke JF. Patterns of neurologic involvement in multiple sclerosis. Neurology. 1989;39:1235-8.
32. Wallin MT, Page WF, Kurtzke JF. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans. VIII. Long-term survival after onset of multiple sclerosis. Brain. 2000;123:1677-87.
33. Kurtzke JF, Beebe GW, Norman JE Jr. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans: III. Migration and the risk of MS. Neurology. 1985;35:672-8.
34. Wallin MT, Page WF, Kurtzke JF. Multiple sclerosis in US veterans of the Vietnam era and later military service: race, sex, and geography. Ann Neurol. 2004;55:65-71.
35. Wallin MT, Culpepper WJ, Coffman P, Pulaski S, Maloni H, Mahan CM, et al. The Gulf War era multiple sclerosis cohort: age and incidence rates by race, sex and service. Brain. 2012;135:1778-85.
36. Wallin MT, Culpepper WJ, Maloni H, Kurtzke JF. The Gulf War era multiple sclerosis cohort: 3. Early clinical features. Acta Neurol Scand. 2018;137:76-84.
37. Kurtzke JF, Gudmundsson KR, Bergmann S. Multiple sclerosis in Iceland: 1. Evidence of a postwar epidemic. Neurology. 1982;32:143-50.
38. Fog M. The Shetland-Orkney-Faroe Project. Acta Neurol Scand. 1966;42(S19):6-8.
39. Fog M, Hyllested K. Prevalence of disseminated sclerosis in the Faroes, the Orkneys and Shetland. Acta Neurol Scand. 1966;42(S19):9-11.
40. Kurtzke JF. An epidemiologic view of the etiology of MS. Arch Neurocienc (Mex). 2006;11:90-9.

41. Wallin MT, Kurtzke JF. Multiple sclerosis in the Faroe Islands: a core context for neuroanthropology. *Acta Neurol Scand.* 2011;124:66-7.
42. Kurtzke JF, Hyllested K. Multiple sclerosis in the Faroe Islands: I. Clinical and epidemiological features. *Ann Neurol.* 1979;5:6-21.
43. Kurtzke JF, Hyllested K. Validity of the epidemics of multiple sclerosis in the Faroe Islands. *Neuroepidemiology.* 1988;7:190-227.
44. Kurtzke JF, Heltberg A. Multiple sclerosis in the Faroe Islands: an epitome. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:1-22.
45. Kurtzke JF, Hyllested K. Multiple sclerosis in the Faroe Islands and the lack of protection by exposure in infancy. *Neuroepidemiology.* 1992;11:90-9.
46. Wallin MT, Heltberg A, Kurtzke JF. Multiple sclerosis in the Faroe Islands. 8. Notifiable diseases. *Acta Neurol Scand.* 2010;122:102-9.
47. Kurtzke JF. On the epidemiology of multiple sclerosis in the Middle East and North Africa. *Neuroepidemiology.* 2015;44:245-8.
48. Dean G, Kurtzke JF. On the risk of multiple sclerosis according to age at immigration to South Africa. *Br Med J.* 1971;3:725-9.
49. Kurtzke JF. Further features of the Fennoscandian focus of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 1974;50:478-502.
50. Kurtzke JF. Geographic distribution of multiple sclerosis: an update with special reference to Europe and the Mediterranean region. *Acta Neurol Scand.* 1980;62:65-80.
51. Wallin MT, Kurtzke JF. Multiple sclerosis; epidemiology. Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology. 2017:1-9.
52. Kurtzke JF, Delasnerie-Lauprêtre N, Wallin MT. Multiple sclerosis in North African migrants to France. *Acta Neurol Scand.* 1998;98:302-9.
53. Obeidat AZ. John F. Kurtzke, MD (1926-2016). *Neuroepidemiology.* 2016;46:118-9.
54. Snyder A. John Kurtzke. *Lancet.* 2016;387:1370.
55. Kappos L, D'Souza MD, Lechner-Scott J, Lienert C. On the origin of Neurostatus. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4:182-5.
56. Kurtzke JF. Further to the origin of EDSS (Response to: L. Kappos et al: "On the origin of Neurostatus" *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2015; 4: 186). *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4:186.
57. Kurtzke JF. On the prevalence of multiple sclerosis in Serbia. *Neuroepidemiology.* 2011;37:107-8.
58. Kurtzke JF, Beebe GW. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. 1. A case-control comparison based on ALS deaths. *Neurology.* 1980;30:453-62.
59. Kurtzke JF. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Adv Neurol.* 1982;36:281-302.
60. Kurtzke JF. Epidemiology of myasthenia gravis. *Adv Neurol.* 1978;19:545-66.
61. Kurtzke JF. Some epidemiologic and clinical features of adult seizure disorder. *J Chron Dis.* 1968;21:143-56.
62. Kurtzke JF, Goldberg ID. Parkinsonism death rates by race, sex, and geography. *Neurology.* 1988;38:1558-61.
63. Kurtzke JF, Murphy FM. The changing patterns of death rates in parkinsonism. *Neurology.* 1990;40:42-9.
64. Kurtzke JF. Geographic, pathology of brain tumors. *Acta Neurol Scand.* 1969;45:540-55.
65. Kurtzke JF, Goldberg ID, Kurland LT. The distribution of deaths from congenital malformations of the nervous system. *Neurology.* 1973;23:483-96.
66. Kurtzke JF. Epidemiology of spinal cord injury. *Exp Neurol.* 1975;48(3):163-236.
67. Kurtzke JF. Controversy in neurology: the Canadian study on TIA and aspirin. A critique of the Canadian TIA study. *Ann Neurol.* 1979;5:597-9.
68. Kurtzke JF. A review of clinical trials in the surgical treatment of cerebrovascular disease. *Neuroepidemiology.* 1985;4:48-58.
69. Kurtzke JF. Epidemiology of stroke: methods and trends. *Health Rep.* 1994;6:13-21.
70. Masucci EF, Kurtzke JF. Diagnostic criteria for the Guillain-Barré syndrome. An analysis of 50 cases. *J Neurol Sci.* 1971;13:483-501.
71. Dyck PJ, Kurtzke JF. Plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome. *Neurology.* 1985;35:1105-7.
72. Kurtzke JF, Bennet DR, Berg BO, Beringer GB, Goldstein M, Vates TS Jr. On national needs for neurologists in the United States. *Neurology.* 1986;36:383-8.
73. Kurtzke JF, Bennett DR, Berg BO, Beringer GB, Goldstein M, Vates TS Jr. Neurologists in the United States – past, present, and future. *Neurology.* 1986;36:1576-82.
74. Kurtzke JF, Houff SA. A primary care plan for neurology. *Neurology.* 1995;45:1052-61.
75. Dignity Memorial [Internet]. Houston: SCI Shared Resources; ©2025. Obituary: Margaret Nevin Kurtzke; [consultado 4 oct 2024]. Disponible en: <https://www.dignitymemorial.com/obituaries/falls-church-va/margaret-kurtzke-11431584>
76. Congregation of Holy Cross [Internet]. Notre Dame (IN): Congregation of Holy Cross; ©2025. Rev. John Francis Kurtzke Jr., C.S.C.; [consultado 2 oct 2024]. Disponible en: <https://www.holycrossusa.org/article/rev-john-francis-kurtzke-jr-csc/>