

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

## **TESIS DOCTORAL**

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN  
LA ISLA DE LANZAROTE Y SUS VARIACIONES EN  
LOS ÚLTIMOS AÑOS**

**AUTOR:**

**Francisco José Hernández Ramos**

**Director:**

**Dr. D. Guillermo Izquierdo Ayuso  
Doctor en Medicina**

## ÍNDICE

	Páginas
1. PRESENTACIÓN	3
2. INTRODUCCIÓN	4
3. ANTECEDENTES HISTÓRICOS E INTERÉS DEL TEMA	11
4. LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN LA ISLA DE LANZAROTE	15
a. Demografía y datos socioeconómicos de la isla	15
b. Estructura sanitaria de Lanzarote	19
c. Objetivos del estudio	21
d. Material y métodos empleados	22
e. Método estadístico	25
f. Resultados	27
g. Análisis de los resultados	75
h. Conclusiones	95
5. ABREVIATURAS	97
6. DEFINICIONES	99
7. BIBLIOGRAFÍA	102

## **1. PRESENTACION**

Los estudios epidemiológicos descriptivos tienen por objeto permitirnos conocer la frecuencia de la enfermedad en la población y sus características principales. Kurtzke en 1975 planteó la existencia de áreas geográficas con distinta prevalencia de Esclerosis Múltiple (EM), de forma que la enfermedad aumentaría conforme nos alejamos del ecuador (1). La incidencia es muy difícil de estudiar en enfermedades de frecuencia variable, por lo que se ha considerado hasta ahora que la prevalencia era un mejor reflejo del impacto de la enfermedad, pero asumiendo una incidencia constante, cuestión ésta que se ha puesto en entredicho en los últimos años en lo que respecta a la EM.

Las diferencias de prevalencia e incidencia de la EM, tanto a nivel espacial como temporal, que se han encontrado en los últimos años, ha hecho reconsiderar planteamientos excesivamente simples, que no explican estos cambios.

España se sitúa en una zona considerada de “riesgo medio” al igual que otros países del ámbito mediterráneo. La Comunidad Canaria a pesar de estar unos mil kilómetros más cerca del ecuador que el resto de España, se mantiene en una zona de riesgo medio, como aparecen en los distintos estudios publicados previamente.

Nuestro proyecto trata de conocer la incidencia y prevalencia de la población con Esclerosis Múltiple en la isla de Lanzarote, y su variación a lo largo de los últimos años, basándonos en un estudio de tres años de corte hospitalario, con revisión posterior de las historias clínicas y que tiene como fecha de prevalencia el 31 de diciembre de 2004, en el que se analizan además diversas características de la enfermedad y se valora si hay diferencias epidemiológicas con la población de otras áreas con esta enfermedad.

## 2. INTRODUCCION

La EM es una enfermedad inflamatoria, de predominio desmielinizante, y neurodegenerativa (2). Es la enfermedad neurológica crónica incapacitante más frecuente en adultos jóvenes en el mundo desarrollado (Izquierdo, 1992) (3), junto al traumatismo craneoencefálico.

La prevalencia aceptada en la actualidad en España es de 40 a 60/100.000 habitantes y la incidencia de 0.5 a 3.7/100.000 habitantes (Mallada 1999), aunque probablemente estos datos estén infravalorados según estudios más recientes. En otros países las prevalencias varían ampliamente, desde 200 casos por 100.000 hasta otras áreas donde constituyen una rareza.

La primera descripción de la enfermedad corresponde a Charcot en 1892 (4), siendo Dawson en 1916 quien describe la histopatología.

La EM afecta a adultos jóvenes, con un predominio del sexo femenino sobre el masculino en la proporción 2 a 1.

Con respecto a su etiología parece ser que sobre una base genéticamente determinada actúan factores ambientales, principalmente un agente viral, aunque pueden influir otros factores como el clima, dieta, factores hormonales etc (5). La frecuencia de EM familiar oscila entre el 3 y el 20% (6).

Se debate mucho sobre el papel de la genética y el ambiente, siendo difícil discernir la proporción que corresponde a cada uno. Islam y colaboradores determinan que la aparente variación en la concordancia debida a la latitud en gemelos monocigotos, que comparten el 100% de su material genético, está influenciada por factores genéticos y ambientales (7). Los tres HLA de clase II del haplotipo DR2, DRB1\*1501, DRB5\*0101 y DQB1\*0602 están en un fuerte desequilibrio y confieren la mayoría del riesgo genético para la EM (8). Parecen importantes como factores ambientales la vitamina D, cuyo suplemento puede ayudar a prevenir el desarrollo de la enfermedad y ser útil en el tratamiento (9). La elevación de los anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr es un evento precoz en la patogénesis de la enfermedad (10), así como el virus del herpes simple tipo 1 a través de la activación del retrovirus humano endógeno de la familia W y su potencial oligodendrotóxico y efectos inmunopatogénicos (11). La homocisteína se eleva en las formas benignas y progresivas de la EM por lo que puede jugar un papel en el desarrollo de la enfermedad (12).

Es una enfermedad inmunomediada, en la que un determinado estímulo sobre una persona genéticamente predispuesta determina la activación de las células Th1 autorreactivas (13), provocándose posteriormente la migración de estas mismas células en zonas reactivas del sistema nervioso central, lo que conlleva la reactivación por autoantígenos como la proteína básica de la mielina, liberándose citocinas inflamatorias en el sistema nervioso que determinan la pérdida axonal y de oligodendrocitos así como desmielinización. Determinados mecanismos de función mitocondrial están

implicados en la patogénesis de la desmielinización inflamatoria y neurodegeneración (14).

La clínica es muy variable y reflejan su multiplicidad lesional, su remitencia y su cronicidad. Afecta de forma recurrente a cualquier zona del sistema nervioso central, es decir es una enfermedad multifocal. Las manifestaciones son reflejo de cuadros regresivos que traducen las lesiones inflamatorias en fases iniciales y la progresión secundaria a la degeneración axonal. Pueden ser motoras, sensitivas, visuales, de tronco y cerebelo, médula, cognitiva, esfinteriana y con otros síntomas y signos de difícil localización como la fatiga. Es frecuente la coexistencia de síntomas (15). Está descrita la clínica autonómica (16) y la presentación como placa pseudotumoral que simula a una lesión estructural (17).

Aproximadamente el 85% de los pacientes sufre un curso Remitente-Recurrente (RR), es decir caracterizado por brotes de disfunción neurológica con variable grado de recuperación, mientras que un 10% sufre una evolución progresiva desde el inicio, lo que se conoce como Primaria Progresiva (PP). Aproximadamente el 50% de las formas Remitente-Recurrente, al cabo de 10 años inician un curso progresivo, lo que se conoce como formas Secundariamente Progresivas (SP) (18). Confavreux (19), en una muestra de 1844 pacientes, llega a la conclusión de que un 58% sufre un curso remitente-recurrente, un 27% son secundariamente progresivas, 6% progresiva-recurrente (PR) y un 9% progresiva-primaria. Existen también pacientes que han tenido sólo un brote y que se diagnostican de la enfermedad cuando tienen un segundo brote o haya criterios de diseminación en espacio y tiempo, son los síndromes clínicos aislados (SCA) (20).

Se han definido las formas benignas de la enfermedad (21-23).

Wingerchuk y colaboradores han revisado recientemente los criterios diagnósticos de la neuromielitis óptica o enfermedad de Devic, que requiere; neuritis óptica, mielitis y dos de los tres siguientes criterios: evidencia de una lesión medular continua de tres o más segmentos, la resonancia de cráneo inicial no es diagnóstica de EM y seropositividad IgG a anticuerpos de la neuromielitis óptica (antiacuoparina 4) (24).

Está descrita la enfermedad en niños y adolescentes (25) y tiene peculiaridades la enfermedad durante el embarazo (26).

Es interesante el artículo de Kantarci y Wingerchuk sobre epidemiología e historia natural de la enfermedad, en la que determinan que son importantes estudios longitudinales para medir las interacciones entre genética y ambiente para predecir la susceptibilidad individual a la enfermedad, curso clínico y respuesta al tratamiento (27).

La enfermedad no tiene un marcador biológico específico y nos apoyamos en pruebas complementarias como la resonancia magnética (28-31) [que ha revolucionado el diagnóstico de la enfermedad en los años noventa, con aportaciones novedosas como la espectroscopia por resonancia (32 y 33) y la transferencia de magnetización (34)], líquido cefalorraquídeo (35) y potenciales evocados multimodalidad (36 y 37).

Entre los factores pronósticos tenemos las características sociodemográficas, bandas oligoclonales en LCR, número y volumen lesional en la RMN y latencias en los potenciales evocados.

Se han propuesto diversos criterios para el diagnóstico de la enfermedad, siendo los más actuales los de McDonald (TABLA 1) (38), que incorpora para el diagnóstico la diseminación témporo-espacial y le da especial importancia a la resonancia magnética (TABLA 2).

La actividad clínica de la enfermedad se valora por la tasa de brotes y por la actividad radiológica en la resonancia, así como la progresión medida en la escala EDSS (39). La Expanded Disability Status Scale, es la más utilizada para valorar la incapacidad propia de la enfermedad. En los estudios epidemiológicos, se utilizan los siguientes subgrupos en dicha escala:

- 0 a 3.5, presentan una incapacidad leve.
- 4 a 6.5, presentan incapacidad moderada y precisan soporte bilateral.
- 7 a 9.5, presentan incapacidad severa y llevan vida cama-sillón.
- 10 significa muerte por la enfermedad.

También se utiliza el Múltiple Sclerosis Funtional Composite (40).

La EM a nivel histológico se caracteriza por la aparición de lesiones de carácter inflamatorio, de disposición perivenular principalmente en la sustancia blanca, donde lo más llamativo es la destrucción de la mielina, configurando la lesión característica de la placa (41), produciéndose de forma secundaria un fenómeno de reparación o gliosis. La distribución de las placas es típicamente periventricular, afecta a nervio óptico y quiasma, pericallosas, pedúnculos, hemisferios cerebelosos y a nivel de cordones posteriores y laterales en médula. Parece ser que hay daño axonal tanto en la fase aguda como en la crónica. Numerosos estudios relacionan la lesión del axón con la incapacidad (42). Se han descrito cuatro tipos patológicos de desmielinización (I, II, III y IV).

El tratamiento se plantea en tres vertientes; tratamiento del brote, sintomático y tratamiento inmunomodulador (que modifican la historia natural de la enfermedad).

El brote se trata habitualmente con corticoides que acortan la duración del mismo y la intensidad de los síntomas, no modificando la evolución natural de la enfermedad. Parece que los últimos estudios apoyan el uso de dosis altas sobre dosis bajas de corticoides, siendo menos importante la vía de administración (43). Las inmunoglobulinas pueden ser efectivas en las recaídas y su uso de forma profiláctica parece que reducen la frecuencia de recurrencias (44). Se ha publicado recientemente por el grupo de Arbizu, el coste de un brote de la enfermedad, que teniendo en cuenta costes directos e indirectos oscila en torno a los 3.048,8 euros (45)

Los tratamientos dirigidos a aliviar la sintomatología diaria (46), forman parte del tratamiento integral de la enfermedad, ya que estos no se modifican con el tratamiento inmunomodulador. Los síntomas y signos que precisan de más intervenciones son: espasticidad, debilidad, fatiga, alteraciones sexuales, cognitivas, esfinterianas, temblor, clínica paroxística, dolor y

disfagia. Es importante la rehabilitación motora, terapia ocupacional o del lenguaje.

Parecen seguras en pacientes con EM la vacunación de la gripe, hepatitis B, varicela, tétanos y el bacilo de Calmette-Guerin en pacientes con EM. Si hay brote se debe retrasar en unas cuatro a seis semanas (47) su aplicación.

Los inmunomoduladores son tratamientos que modifican favorablemente la evolución de la enfermedad. Se ha demostrado que reducen el número de brotes y la progresión observada en la resonancia magnética. Se utilizan en la forma remitente-recurrente con EDSS menor de 5.5 y las formas subcutáneas de interferon beta en la secundariamente progresiva. El acetato de glatirámico o copolímero, está aprobado en la forma remitente-recurrente. La tendencia actual es a tratar de la forma más precoz posible y a dosis altas, incluso tras el primer brote (48).

La Guía Oficial para el diagnóstico y tratamiento de la EM propuesto por el Grupo de Estudio de las Enfermedades Desmielinizantes de la SEN, de 2003, propone unas líneas de tratamiento (49), entre ellas una serie de recomendaciones generales:

- Si hay indicación es mejor tratar que no tratar.
- El tratamiento debe mantenerse de forma continuada.
- La medicación contra la inflamación es más útil al inicio de la enfermedad.

Los inmunosupresores tienen un papel destacado en el tratamiento de la enfermedad, especialmente la mitoxantrona (50 y 51). La azatioprina es un fármaco inmunosupresor aprobado para el tratamiento de la enfermedad por el Comité Asesor de la EM.

Se han publicado también recientemente diversas formas de tratamiento para la enfermedad (52-56). Se está investigando mucho en neurodegeneración y estrategias de remielinización (57 y 58) y el papel de la medicina complementaria y alternativa (59), utilizada por el 70% de los pacientes en algún momento de la enfermedad.

El Grupo Internacional de Trabajo para la optimización del tratamiento en EM ha publicado un algoritmo de tratamiento para la EM recurrente (60).

O. Fernández y colaboradores, han publicado recientemente en Revista de Neurología, la respuesta de la enfermedad a los interferones beta y la discapacidad previa al tratamiento y el nivel de anticuerpos neutralizantes (61).

Se dispone en el momento actual de tratamientos que modifican la historia natural de la enfermedad, pero suponen un gasto sanitario importante. Los costes sociales de la EM, son elevados. Son mayores que los del ictus y la enfermedad de Alzheimer, debido a la larga duración de la enfermedad, la mayor prevalencia e incidencia en adultos jóvenes, la pérdida precoz de productividad por la incapacidad física, fatiga y mortalidad, la necesidad de asistencia para las actividades de la vida diaria y el coste de los tratamientos inmunomoduladores y cuidados de salud multidisciplinar. Izquierdo y Medina-Redondo han publicado recientemente que dado que los interferones beta son eficaces, no se justifica que no se administren por motivos exclusivamente económicos, ya que suponen el 25% del gasto

global de la enfermedad en un período de tiempo relativamente corto (62). En dicho trabajo el coste del tratamiento con interferon beta va perdiendo peso relativo con el tiempo de seguimiento, pasando del 40-50% en el primer año al 10-20% después de 10 años de tratamiento e incluso siendo inferior a los 15 años. Kobelt et al. han publicado en Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, en agosto de 2006, que el coste anual por paciente y año oscila en torno a los 18.000 euros para la enfermedad leve con una EDSS menor de 4, 36.500 euros para la enfermedad moderada con una EDSS entre 4 y 6.5 y 62.000 euros para la enfermedad severa con una EDSS mayor de 7. La utilidad oscila en torno a 0.70 para una EDSS de 2 y de 0.45 cuando es de 6.5. Los costes intangibles son de alrededor 13.000 euros por paciente (63).

Es importante valorar en la EM la incapacidad por su repercusión en la calidad de vida del paciente y la merma económica que supone, ya que como se ha comentado al inicio de la introducción, después del traumatismo craneoencefálico es la principal causa de incapacidad en la población joven del mundo desarrollado. Sin embargo, dicha incapacidad se cree que es más lenta de lo que se había publicado anteriormente (64) y parece que hay diferencias étnicas a este respecto (65).

Hay publicados diversos trabajos sobre calidad de vida en la enfermedad. De destacar el trabajo de Khan et al. sobre una cohorte australiana (66) y en España el Grupo del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla (67).

R. Martín ha publicado en Neurología, el papel del neurólogo ante la nueva Ley de Dependencia, en el que la EM tiene un lugar destacado (68).

La mortalidad y supervivencia en la enfermedad es interesante, ya que la EM parece reducir la expectativa de vida en 10 años y la mortalidad es tres veces más alta que en la población general (69), principalmente debido a suicidio y accidentes.



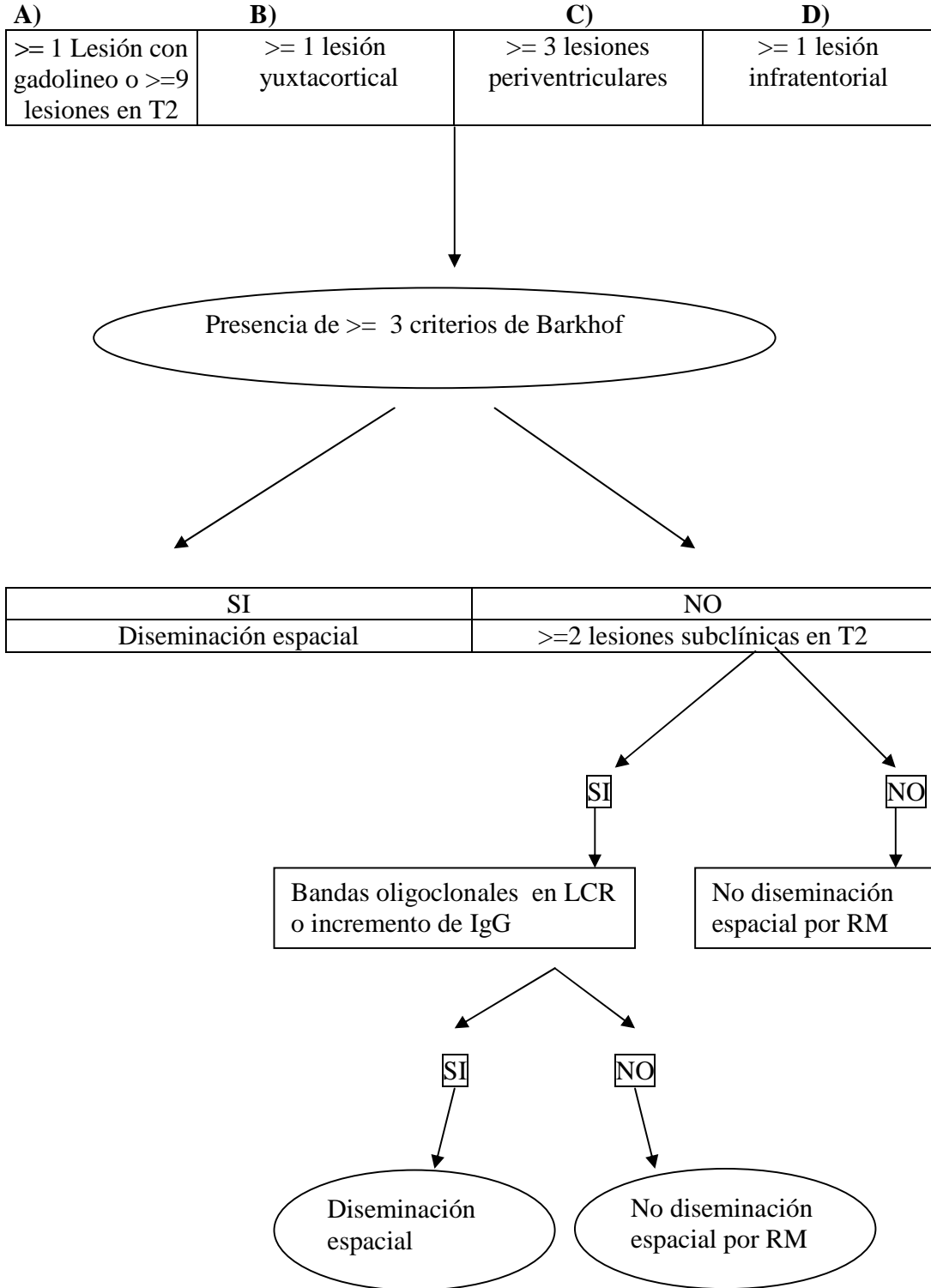
TABLA 1

**CRITERIOS DE MCDONALD REVISADOS**

Presentación Clínica		Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM
Brotos	Lesiones Objetivas	
2 o más	2 o más	Ninguna
2 o más	1	Diseminación espacial, demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• RM positiva, o</li> <li>• 2 o más lesiones en RM consistentes con EM más un LCR positivo, o</li> <li>• Esperar un nuevo brote que implique un área del SNC distinta</li> </ul>
1	2 o más	Diseminación temporal demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• RM o</li> <li>• Un segundo brote clínico</li> </ul>
1	1 (presentación monosintomática: síndrome clínicamente aislado)	Diseminación espacial demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• RM positiva o</li> <li>• 2 o más lesiones en RM consistentes con EM más un LCR positivo o</li> <li>• Un segundo brote clínico</li> </ul>
Progresión neurológica lenta, sugestiva de EM (primaria progresiva)		Progresión de la enfermedad de 1 año (determinada retrospectiva o progresivamente) y al menos 2 de las siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>• RM cerebral positiva (9 lesiones en T2, o 4 o más lesiones en T2 con PEV positivo)</li> <li>• RM espinal positiva (2 lesiones focales en T2)</li> <li>• LCR positivo</li> </ul>

TABLA 2

**DETERMINACIÓN DE LOS CRITERIOS DE BARKHOF**



### 3. ANTECEDENTES HISTÓRICOS E INTERÉS DEL TEMA

La epidemiología se encarga del estudio de los factores que determinan la frecuencia y distribución de las enfermedades en las poblaciones humanas (Asociación Epidemiológica Internacional 1974; Last 1995), o dicho de otro modo, es una disciplina científica que, mediante la observación de grupos de individuos, plantea y valora diferentes hipótesis de investigación sobre los problemas de salud en la comunidad para resolverlos. La vigilancia de los patrones de enfermedad, investigación etiológica y la evaluación de procedimientos e intervenciones médicas y sanitarias son actividades típicas que desarrolla la epidemiología.

Suelen ser varias las razones por las que se hacen estudios epidemiológicos en la EM:

- 1.- Usar gradientes temporales y geográficos y variaciones en el riesgo, dependiendo de la localización en períodos definidos de tiempo para generar hipótesis sobre la causa de la enfermedad.
- 2.- Para Salud Pública, con el objeto de priorizar las necesidades en asistencia, siendo en este caso importante la prevalencia.
- 3.- Realizar registros basados en la población para definir la historia natural de la enfermedad.

La práctica usual es recoger casos que se conocen están afectados por la enfermedad, lo cual requiere coordinar listas de varias fuentes. En muy pocos se utiliza el método puerta a puerta. En la mayoría se utilizan fuentes hospitalarias, ya que aquí se envían los pacientes sospechosos de tener la enfermedad, recogiéndose informes en el departamento o servicio en cuestión, aunque un número importante son informes de atención primaria, siendo ésta la mejor fuente para los pacientes que han entrado recientemente en el sistema y también para aquellos que tienen enfermedad de larga duración y que no utilizan con frecuencia el sistema hospitalario, así como enfermos con sintomatología leve que todavía no se han diagnosticado.

En la práctica se suele utilizar una combinación de los estudios de tipo A (cada caso es llevado a cabo por el investigador) y los de tipo B (la información procede de informes).

Cuando obtenemos cambios seriados en la incidencia, son considerados mejor marcador para detectar alteraciones en factores que determinan la etiología de la enfermedad que la prevalencia. Hay que destacar que el mayor conocimiento de la enfermedad por parte de la población objeto de estudio y por el investigador determina que aumente el número de casos incidentes.

Algunas cuestiones relativas a la epidemiología de la enfermedad, se pueden contestar solamente realizando estudios en zonas definidas. Cuando hay factores de riesgo importantes en la enfermedad pero comunes en la población general, es preferible para mejorar resultados, realizar el

estudio en zonas de baja prevalencia. Sin embargo, cuando hay factores de riesgo poco frecuentes en la población general, es mejor realizar los estudios en zonas de alta prevalencia.

Muchos de los estudios utilizan sistemas de clasificación clínicas y descripción de la morbilidad usando escalas bien definidas. Se suelen incluir varias categorías diagnósticas. En EM se utiliza la escala EDSS por ser conocida entre los clínicos y por su extensa validación.

Son importantes los factores socioculturales así como la genética, ya que nos pueden dar diferencias entre poblaciones pequeñas, sobre todo cuando se va a valorar el papel de genética y ambiente en la etiología de la enfermedad.

Son múltiples los estudios epidemiológicos que existen tanto dentro como fuera de España (TABLA 3 y 4). En nuestro país parece muy interesante la revisión de Mallada Frenchin, en la que revisa los datos de incidencia y prevalencia de los distintos estudios realizados en nuestro país hasta entonces, llegando a la conclusión de que hay un punto de inflexión a partir de 1994, momento en el que los estudios difieren claramente de los previos en la metodología empleada, incluyendo casos clínicamente definidos y probables según los criterios de Poser, abarcan zonas geográficas más reducidas, con buena red sanitaria y con menor número de población (70-86).

Este punto de inflexión viene marcado por los estudios epidemiológicos realizados en Vélez-Málaga, Osona y Gijón. El trabajo de Vélez-Málaga de O. Fernández y G. Dean, publicado en *Neurology* en 1994, se realiza sobre una población de 36.014 habitantes, siendo dicha población estable en el tiempo, contando con el apoyo del hospital comarcal de la zona, los hospitales de referencia de la provincia, con difusión en los medios de comunicación y apoyo institucional, utilizando los criterios de Poser y con registro de mortalidad. Obtienen un total de 19 pacientes y una prevalencia de 53 por 100.000 habitantes, la más alta registrada hasta el momento y similar a la de Sicilia y Chipre.

Son varios los estudios que se han realizado en las Islas Canarias siendo el primero el de Sosa y colaboradores (87), y en concreto en la Isla de Lanzarote destaca el trabajo de García en 1989 en la que encuentra una prevalencia de 15 casos por 100.000 habitantes, es decir zona de riesgo medio de Kurtzke, llegando a la conclusión de que la prevalencia parece relacionada más a factores étnicos que a la geografía.

En los países de nuestro entorno, es en Italia donde se han llevado a cabo los estudios epidemiológicos más abundantes de la Europa mediterránea. En Francia los trabajos son antiguos y muestran una prevalencia de alrededor de 50 casos por 100.000 habitantes (88). En Portugal se encuentran cifras de prevalencia similares a las de nuestro país, aunque los estudios son escasos.

En la Italia continental, las cifras de prevalencia son equiparables a las españolas: 69 casos por 100.000 habitantes en Ferrara (89), 53 y 58.5 casos por 100.000 habitantes en San Marino y en Catania (Sicilia) respectivamente. En Enna, Sicilia, es llamativo el aumento de la prevalencia

que se observa en el último estudio de 2001, pasando de 53 a 120 casos por 100.000 habitantes.

En la isla de Cerdeña hay multitud de estudios a lo largo de decenios, presentando dichos estudios una serie de ventajas, como son la de poseer una población estable y relativamente homogénea, obteniéndose unas cifras de prevalencia más elevadas que en la Italia continental y en los países del entorno, siendo la prevalencia superior a 100 casos por 100.000 habitantes, llegando hasta 144 en Sassari (90). Esta diferencia en la incidencia y también en la prevalencia a lo largo de los años, se ha atribuido a factores fundamentalmente genéticos, encontrándose diferencias en el HLA (91).

Es muy interesante el trabajo publicado por Alter et al. sobre la frecuencia de EM en Israel, donde se aprecia una clara diferencia en la prevalencia entre judíos y no judíos y dentro de estos grupos también dependiendo de su procedencia (92).

Son muchos los estudios epidemiológicos que existen en Canadá, Estados Unidos, Australia, Nueva Zelanda, centro y norte de Europa, consideradas zonas de alto riesgo. En la última reunión de la ECTRIMS, celebrada en Madrid, en septiembre de 2006, se han presentado varias comunicaciones/posters, en zonas consideradas de baja prevalencia como Sao Paulo (15 casos por 100.000 habitantes), Arabia Saudí (prácticamente desconocida la enfermedad hasta 1970, se cree que a partir de 1973 coincidiendo con la crisis del petróleo se empieza a detectar la enfermedad, mostrando este estudio hospitalario un incremento en la incidencia del 160% de 1984 a 1989 y del 109% del quinquenio 1990-4 a 1995-9), Irán (prevalencia de período de 35.5 por 100.000 habitantes entre 2004-5 en Isfahan), así como incremento de la incidencia en la Baja Normandía (incidencia anual de 4.3 por 100.000 habitantes de 2002-5) y en Lorraine (prevalencia en enero de 2006 de 117 casos por 100.000 habitantes e incidencia en 1990-2000 de 5,4 por 100.000 habitantes), y en el sexo femenino en mujeres danesas (incremento de la incidencia desde 1983 a 2002, siendo de 6,4 en el quinquenio 1998-2002), aumento de la incidencia y prevalencia en Irlanda del Norte (prevalencia de 230,6 por 100.000 habitantes e incidencia de 9,3 por 100.000 habitantes), y diferencias en la prevalencia de la enfermedad entre inmigrantes no occidentales en Oslo (noruegos y occidentales muestran una prevalencia 170 por 100.000 habitantes, en los inmigrantes de Oriente Medio de 116, de 21 en inmigrantes de Asia y de 20 en los procedentes de Africa).

Se han reconsiderado las cifras de prevalencia considerándose en el momento actual zona de alto riesgo de EM, aquella que es superior a 100 por cien mil habitantes, riesgo medio entre 50 y 100, y bajo con cifras inferiores a 50 por cien mil habitantes.

Mallada Frenchin llega a la conclusión de que España presenta una prevalencia media con cifras de alrededor de 50 casos por 100.000 habitantes, considerándose zona de riesgo medio, y una incidencia de 3 nuevos casos por 100.000 habitantes, sin poderse demostrar un aumento de la incidencia a pesar de que hay datos indirectos que así lo sugieren. Concluye que sería importante repetir los estudios en zonas donde se han

realizado ya, para poder comparar los resultados y extraer conclusiones de posibles diferencias. En este sentido se dispone de los antecedentes de la repetición de los estudios epidemiológicos en Enna (Sicilia) y en Cerdeña, que demuestran claramente el aumento de la prevalencia y también de la incidencia.

Históricamente, en las Islas Canarias y, en concreto, en Lanzarote, una población nativa de origen bereber fue exterminada durante la conquista llevada a cabo en el siglo XV por normandos y, sobre todo, españoles, que ocuparon las islas durante los siglos XVI-XVIII. Esto determina que sea un área privilegiada para valorar la contribución de factores que dependen de la etnia y latitud en la génesis de la EM.

**TABLA 3**

**INCIDENCIA Y PREVALENCIA POR 100.000 HABITANTES (ESPAÑA)**

LUGAR	AUTOR	REFERENCIA	AÑO	INCIDENCIA	PREVALENCIA
<b>OSONA</b>	Bufill	81	1995		58
<b>ALCOI</b>	Mallada	85 y 86	2000	2.8	41.2
<b>VELEZ-MÁLAGA</b>	Fernández	79	1994		53
<b>LA PALMA</b>	Hernández	109	2002	2.2	42

**TABLA 4**

**INCIDENCIA Y PREVALENCIA POR 100.000 HABITANTES (EUROPA)**

LUGAR	AÑO	INCIDENCIA	PREVALENCIA
<b>SUECIA</b> (VÄSTERBOTEN)	1997	5.2	153
<b>ESCOCIA</b> (SURESTE)	1997	12	185
<b>ALEMANIA</b>		4,2 (1979-1992)	83 (1986)
<b>ITALIA</b> (FERRARA)	1993	2.4	65
<b>ITALIA</b> (CERDEÑA)	1997	6.8	140

## **4. LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN LA ISLA DE LANZAROTE**

### **a. DEMOGRAFÍA Y DATOS SOCIOECONÓMICOS DE LA ISLA**

La isla de Lanzarote se encuentra situada en la Europa Meridional, a 1000 kilómetros de la Península Ibérica y a 100 de África, siendo la más oriental del archipiélago canario. Ubicada en la zona del Trópico de Cáncer, a una latitud de 29° 05' N y longitud 13° 38' O, se encuentra protegida por los influyentes cambios climáticos que motivan el choque entre las altas temperaturas saharianas y la corriente del Golfo de México, gozando de una temperatura media de 22°.

Su distancia norte-sur es de 60 kilómetros y de este-oeste de 20. Gran parte de la superficie es roca volcánica.

La población de derecho de Lanzarote, a fecha 1 de enero de 2005, asciende a 127.218 habitantes, según datos de los últimos seis años en Lanzarote (2000-2005). Esta cifra provisional de población suele ser un 3% superior aproximadamente a la que finalmente se da como oficial.

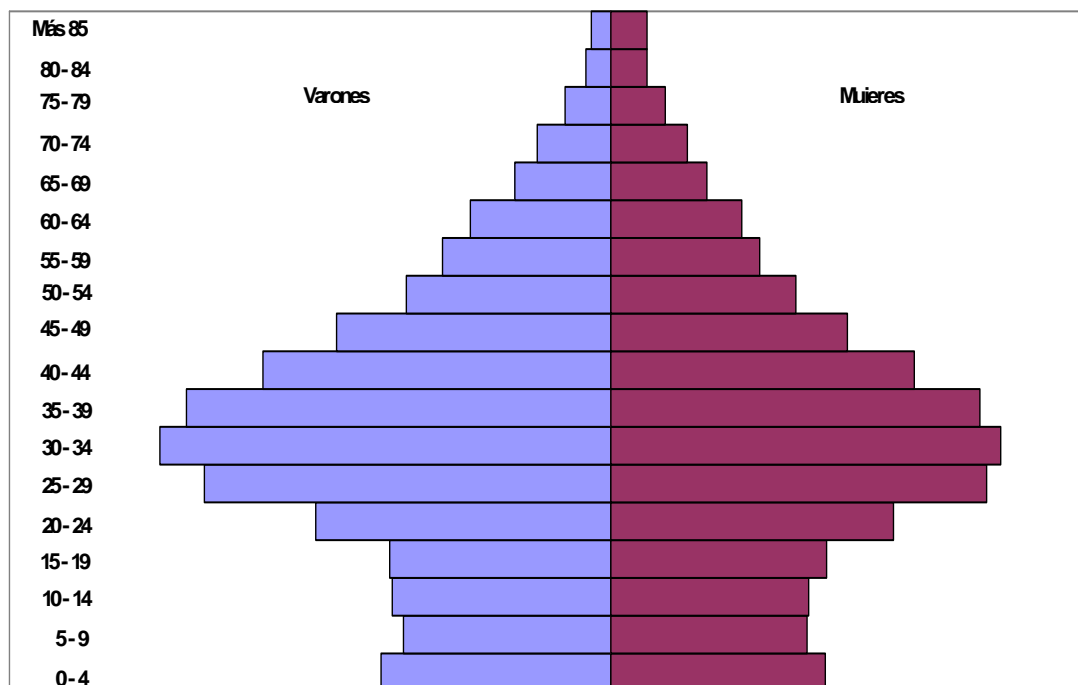
Desde el punto de vista geográfico, la mayor parte de la población se concentra en la capital de la isla, que absorbe el 42% de la población (93).

La estructura demográfica de Lanzarote responde a la de una población joven y con alta concentración de edades comprendidas entre los 25 y 39 años (Figura 1), que es el intervalo que agrupa a la mitad de la población, existiendo predominio masculino.

De esta estructura demográfica es responsable en gran parte la inmigración tanto por la edad de los inmigrantes como por su comportamiento natalista, manteniendo un índice de natalidad superior a la media española.

**FIGURA1**

**Pirámide de población de Lanzarote (1-1-2005)**



El índice de Juventud (población en edad igual o inferior a 14 años respecto del total), es del 18%, siendo el índice de envejecimiento (población de 65 años o más respecto del total), del 7.6%.

Existe un mayor predominio de hombres sobre mujeres en una proporción de 52.1% de varones y 47.8% de mujeres.

La evolución en la última década de la población de derecho ha sido cinco veces superior a la media de España habiendo duplicado al de las provincias españolas que más han aumentado su población (Baleares y Guadalajara), y con respecto a Canarias ha sido más del doble, pasando a representar del 4.8% en 1996 al 6.25% en 2005.

El mayor incremento de población se ha producido en los municipios turísticos y en San Bartolomé, destacando en los primeros el municipio de Yaiza. Sin embargo en la última década todos los municipios han aumentado, perdiendo peso demográfico progresivamente la capital Arrecife.

Entre los factores responsables del aumento demográfico cabe destacar como causas el crecimiento vegetativo y el fenómeno inmigratorio.

El saldo vegetativo demográfico de la isla ha aumentado un promedio de 925 personas anuales en los últimos tres años. Lanzarote tiene la tasa bruta de crecimiento vegetativo (crecimiento vegetativo por 1000 habitantes), más alta de Canarias y se ha mantenido así a lo largo de la última década, debido a que presenta la tasa bruta de natalidad (nacidos vivos por 1000



habitantes) más alta del archipiélago y la segunda tasa bruta de mortalidad (defunciones por 1000 habitantes), más baja.

La inmigración se define como el cambio de residencia desde un municipio o país de fuera de Lanzarote a un municipio de la isla. El 83% del crecimiento de la población de Lanzarote lo explica en estos diez últimos años el factor inmigratorio. Desde 1996 a 2005 han llegado a la isla 40.000 nuevos residentes que ha determinado que se pase de una ratio en 1995 de 2.5 nacidos en Lanzarote por cada inmigrante a un natural por inmigrante en 2005.

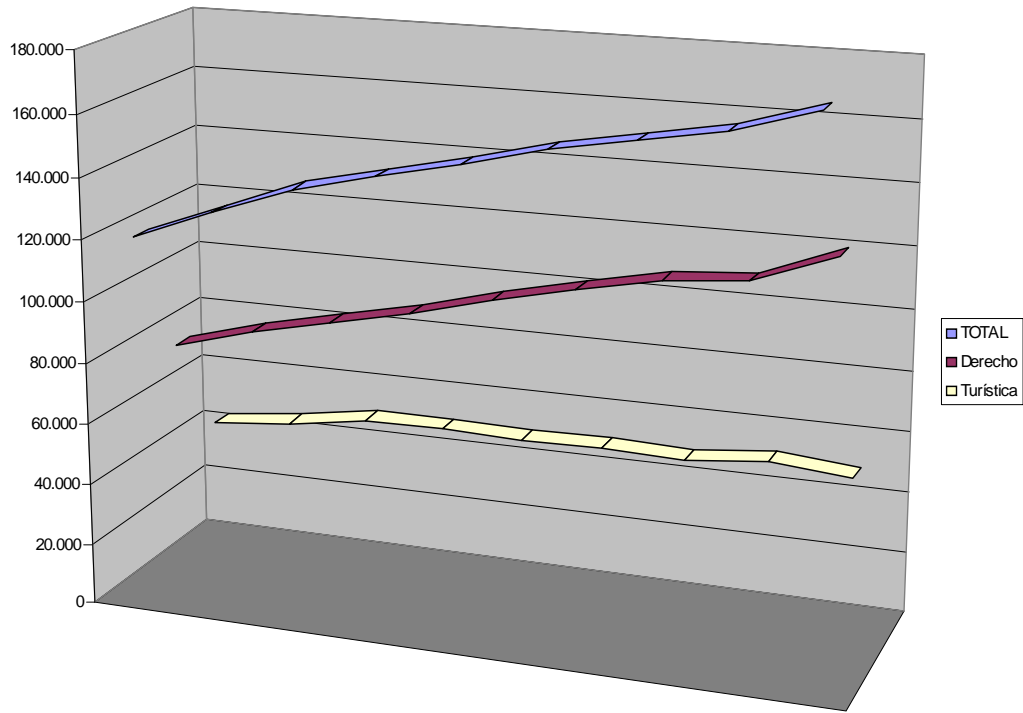
La inmigración extranjera no comunitaria ha crecido casi un 4000% entre 1996 a 2005, suponiendo la población extranjera más de la cuarta parte de la población de derecho en Lanzarote. Según datos del Avance de la Revisión Padronal a 1 de enero de 2005, las nacionalidades que más sobresalen son: Colombia, Reino Unido, Marruecos y Alemania, en orden decreciente (94 y 95).

La población total es la suma de la población de derecho y del promedio de turistas. Esta última cifra se calcula estimativamente al aplicar el porcentaje de ocupación a la cifra total de plazas turísticas existentes. A 1 de enero de 2005 la cifra total de población es de 176.262 habitantes, ganando peso demográfico los municipios de Tías, Teguiise y Yaiza (96 y 97).

La población total de la isla ha crecido un 43% en la última década. El incremento ha sido por la población de derecho, ya que la turística ha crecido un 14% (Figura 2).

**FIGURA 2**

Evolución de la población total de Lanzarote (1996 - 2006)



La densidad demográfica de Lanzarote es de 208.4 habitantes por kilómetro cuadrado (98).

Según datos del Instituto Canario de Estadística, es una población heterogénea, que presenta un índice de juventud en 2004 del 17.23, siendo en 1996 del 20.3, un índice de envejecimiento de 7.83, partiendo en 1996 de 7.67, y el índice de dependencia ha pasado de 38.97 en 1996 al 33.45 en 2004.

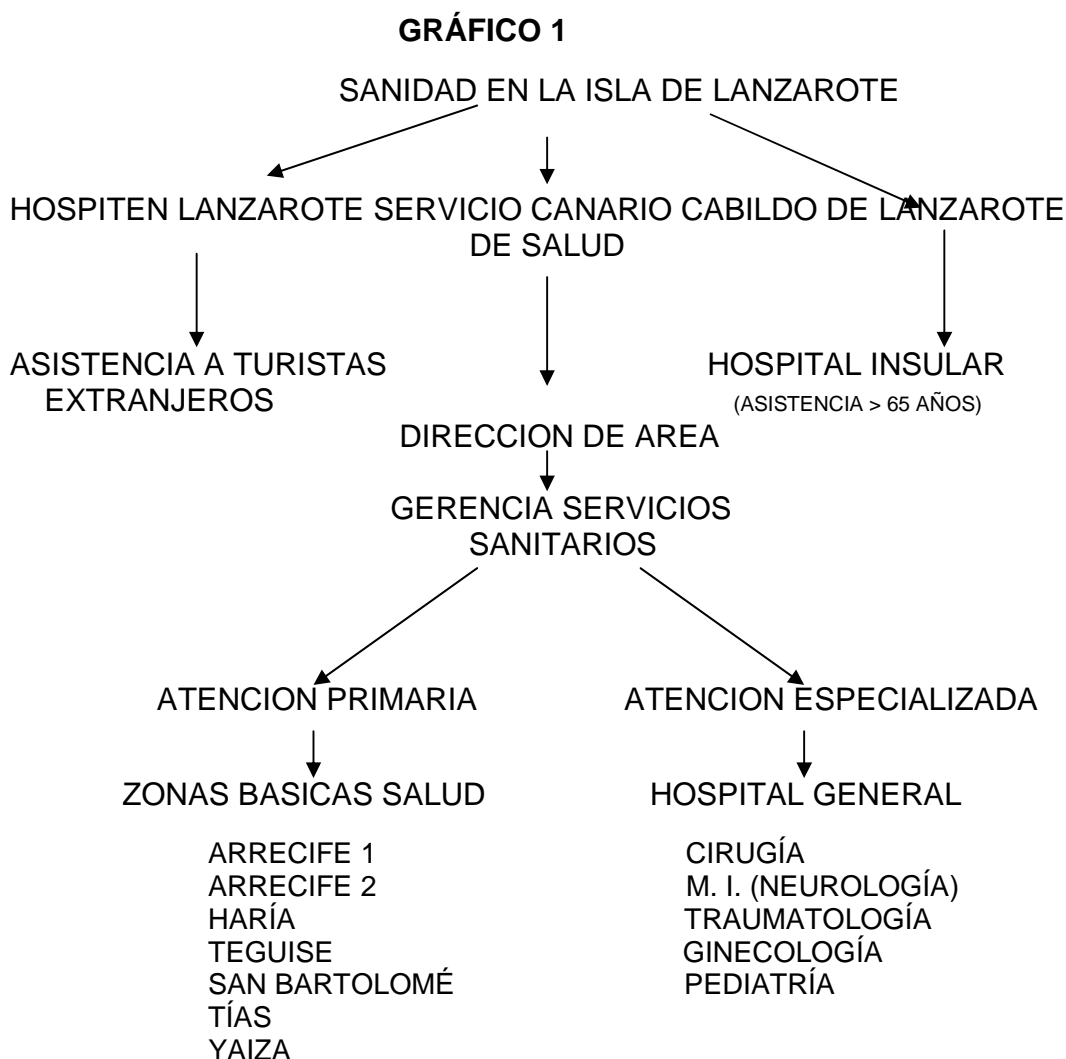
Siguiendo con datos de 2004, el porcentaje de paro es del 2.8%, la población ocupada representa el 63.6%, reciben pensión contributiva y no contributiva el 11%, el porcentaje de empleadas de hogar representa el 10.5%, el 4.6% son estudiantes mayores de 16 años, y en otra situación se encuentra el 6.1% de la población.

El total de empleados es de 51.639, que se distribuyen principalmente en el sector servicios.

Se ha pasado de una economía de subsistencia basada en la agricultura y pesca, a una de servicios basada en el turismo, de calidad y acorde con el medioambiente, dado que la isla de Lanzarote en 1987 fue designada como uno de los seis modelos universales de desarrollo sostenible por la Organización Mundial de Turismo y, en 1994, declarada por la UNESCO como Reserva de la Biosfera.

## b. ESTRUCTURA SANITARIA DE LA ISLA DE LANZAROTE

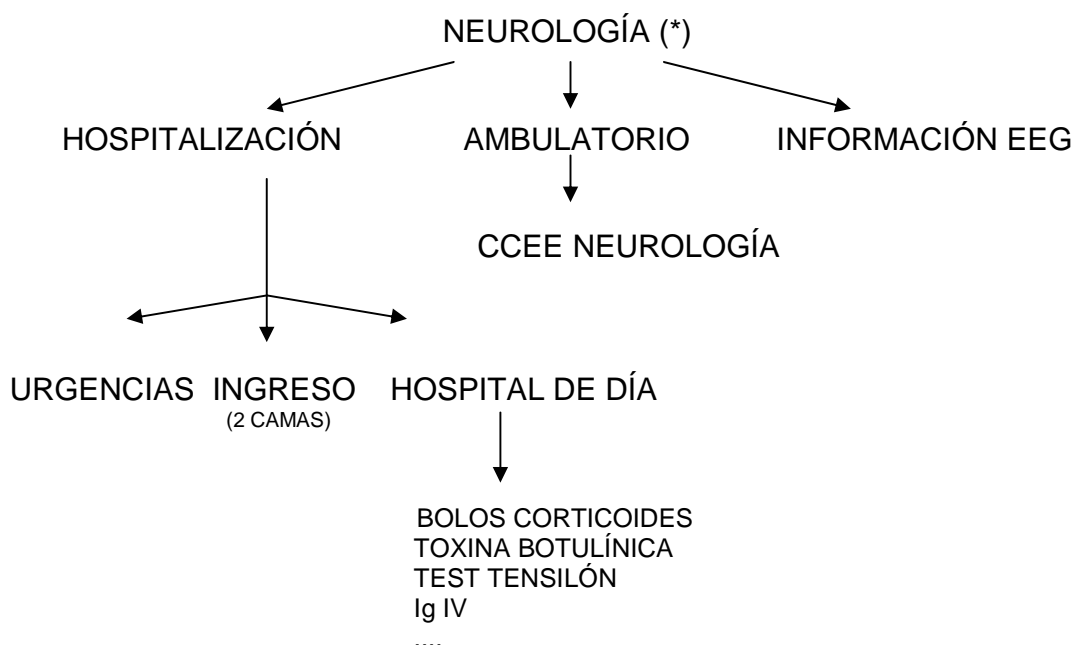
El área de salud de Lanzarote está gestionada por la Gerencia de Servicios Sanitarios que depende del Servicio Canario de la Salud. La Atención Primaria se divide en siete zonas básicas de salud: Arrecife I, Arrecife II, Haría, Teguisse, S. Bartolomé, Tías y Yaiza y la Asistencia Especializada se realiza en el Hospital General de Lanzarote, que dispone de 189 camas. Para mayores de 65 años la asistencia se realiza en el Hospital Insular, que depende del Cabildo de Lanzarote y dicha asistencia es prestada por geriatras. Existe para la asistencia a turistas extranjeros el hospital del Grupo Hospiten, pero un porcentaje son derivados al Hospital General de Lanzarote (Gráfico 1).



Existe asistencia neurológica prestada por neurólogos desde octubre de 2001, realizándose a nivel ambulatorio, hospitalización y en Hospital de Día, encargándose también de la información de los registros electroencefalográficos. Se dispone de TAC de cráneo y de resonancia magnética craneal y medular. Para realizar EMG-ENG, potenciales evocados, arteriografía y consultas de neurocirugía se derivan los pacientes al hospital de referencia, el Hospital Universitario Dr. Negrín de Las Palmas (Gráfico 2).

## GRÁFICO 2

### ASISTENCIA NEUROLÓGICA EN HOSPITAL GENERAL DE LANZAROTE



(\*) A CRITERIO DEL NEURÓLOGO, REMITIR AL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA, NEUROLOGÍA O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DEL HOSPITAL DE REFERENCIA.

### **c. OBJETIVOS DEL PRESENTE ESTUDIO**

En el proyecto se plantean los siguientes objetivos:

- PRIMARIOS.

Conocer la Incidencia y Prevalencia de la EM en la población de la isla de Lanzarote y sus variaciones en los últimos años, concretamente desde 1955 hasta la fecha de prevalencia.

- SECUNDARIOS.

Conocer las características de la población con EM en la población de Lanzarote valorando para ello las siguientes variables: edad en fecha de prevalencia, sexo, edad de comienzo, clínica de comienzo, diagnóstico, tiempo de evolución, número de brotes registrados en la historia clínica, bolos de corticoides, carga lesional en la RMN de cráneo, placa medular, líquido cefalorraquídeo, escala EDSS, índice ambulatorio de Hauser y tratamiento inmunomodulador/inmunosupresor.

Una vez que se obtengan dichas variables se intentarán hacer correlaciones entre ellas, concretamente entre las que se describen a continuación:

a.- Clínica de comienzo con:

- Diagnóstico.
- Escala EDSS.
- Edad de comienzo.
- Tiempo de evolución.
- Sexo.
- Edad en fecha de prevalencia.

b.- Sexo con:

- Edad de comienzo.
- Edad en fecha de prevalencia.
- Tiempo de evolución.

c.- Diagnóstico con:

- Edad de comienzo.
- Años de evolución.
- Sexo.

Al obtener estos datos, se podrán conocer las características de la población con EM en la isla de Lanzarote y se intentarán comparar con la población con EM de otras áreas, concretamente con otros estudios previos en las islas Canarias y de otras zonas del área mediterránea y globalmente con la población con EM europea.

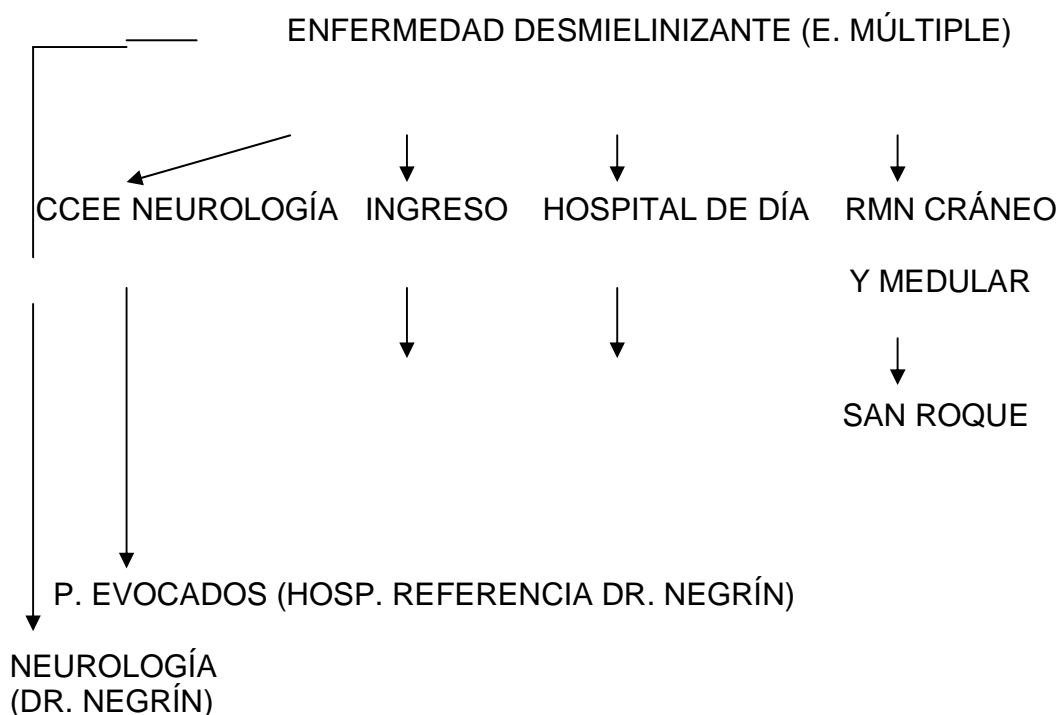
Se podrá valorar si existe un incremento de la incidencia y prevalencia en la isla de Lanzarote de la EM, y su posible relación con factores socioeconómicos y sociosanitarios, así como hacer una reflexión sobre el aumento de la incidencia de la EM en general.

## d. MATERIAL Y METODOS EMPLEADOS

Nuestro proyecto se basa en el estudio de una cohorte a nivel hospitalario de aquellos pacientes con los diagnósticos de Enfermedad Desmielinizante, EM, SCA (que incluye mielitis, neuritis óptica o de tronco) y encefalomiелitis aguda diseminada, que desde el 1 de enero de 2002 hasta el 31 de diciembre de 2004, que se considera el día de prevalencia, han sido valorados en la consulta de neurología, a nivel de hospitalización (cuando ingresan para estudio inicial o por brote con clínica incapacitante), o bien cuando precisan poner bolo de corticoides en el hospital de día, por parte del neurólogo. Se valorarán también aquellos pacientes que históricamente se ven en el servicio de neurología del hospital de referencia (Dr. Negrín). (Gráfico 3).

**GRÁFICO 3.**

### ASISTENCIA ENFERMEDAD DESMIELINIZANTE (NEUROLOGÍA)



Para conseguir el mayor número de pacientes posible se contacta telefónicamente con los Médicos de Familia de los Centros de Salud de la isla, para que remitan a la consulta de neurología aquellos pacientes con los diagnósticos expresados previamente para su valoración o estudio, así como con los servicios de Medicina Interna y Rehabilitación para que remitan los pacientes con los diagnósticos expresados arriba y con la Clínica San Roque, donde se realizan las RMN de cráneo y medular para que remitan aquellos pacientes con dicha prueba compatible con enfermedad desmielinizante y los pacientes que han pasado por la Unidad de EM en Tenerife. Se contacta también con el Servicio de Neurología del Hospital Dr. Negrín, en concreto con la Unidad de EM, para que remitan los pacientes a la consulta de neurología del Hospital de Lanzarote o bien los informes de dichos pacientes.

Los pacientes que se hayan seleccionado para el estudio, serán todos valorados por neurólogos, con especial interés en la enfermedad desmielinizante, la gran mayoría por el neurólogo de Lanzarote y el resto por neurología en la Unidad de EM del Hospital Dr. Negrín, y todos los datos de los pacientes del estudio serán analizados por el neurólogo del Hospital General de Lanzarote.

Se comprobarán, una vez recibidos los datos de las diversas fuentes utilizadas, el método captura-recaptura, para evitar la duplicidad y omisión de pacientes.

Una vez seleccionados los enfermos con los diagnósticos de enfermedad desmielinizante, EM, SCA y encefalomiелitis aguda diseminada, durante el período de tres años que dura el estudio, se hace una revisión exhaustiva por parte del neurólogo de las historias clínicas, recogiendo los datos que se describen a continuación.

Se analizarán las siguientes variables:

1. Edad en fecha de prevalencia.
2. Sexo.
  - a. Mujer.
  - b. Varón.
3. Nacionalidad.
4. Edad de comienzo.
5. Años de evolución.
6. Año de comienzo.
7. Año de la última revisión.
8. Clínica de comienzo:
  - a. Hemisférica (que engloba a las manifestaciones sensitivo-motoras).
  - b. N. Óptico.
  - c. Tronco.
  - d. Medular.

- e. Otros.
  - f. Sin definir.
9. Número de brotes (registrados en la historia).
  10. Bolos de corticoides (registrados en la historia clínica).
  11. Diagnóstico, siguiendo los criterios de McDonald revisados:
    - a. EM R-R.
    - b. EM-SP.
    - c. PP.
    - d. EM-PR.
    - e. SCA.
  12. RMN de cráneo (criterios de Barkoff):
    - a. Más de 9 lesiones en las secuencias potenciadas en T2.
    - b. Menos de 9 lesiones en las secuencias potenciadas en T2.
    - c. Normal.
    - d. Pendiente.
  13. RMN medular:
    - a. Normal.
    - b. Patológica (si presenta placa de desmielinización).
    - c. No realizada.
  14. LCR:
    - a. Normal.
    - b. Patológico (bandas oligoclonales positivas).
    - c. Pendiente.
  15. Potenciales evocados visuales:
    - a. Patológico si hay un aumento de la P100.
    - b. Normal.
  16. Tratamiento inmunomodulador:
    - a. Avonex.
    - b. Rebif.
    - c. Betaferon.
    - d. Copaxone.
    - e. Metotrexato.
    - f. Sin tratamiento.
  17. Escala de incapacidad EDSS (Expanded Disability Status Scale).
  18. Índice ambulatorio de Hauser.
  19. Mortalidad.

Aquellos pacientes con el diagnóstico de enfermedad desmielinizante se intentarán englobar dentro de los subtipos de EM o bien en el SCA. Los pacientes con el diagnóstico de encefalomiелitis aguda diseminada, ya que se trata de un proceso desmielinizante monofásico, se interpretarán como SCA.



## **e. METODO ESTADISTICO**

Se recogerán los datos de aquellos pacientes con el diagnóstico de EM o SCA que han pasado por la consulta de neurología, hospitalización a cargo de neurología o bien por el Hospital de Día en el Hospital General de Lanzarote, así como aquellos remitidos por los servicios de M. Interna, Rehabilitación, Centro de RMN de San Roque en Lanzarote, los remitidos por los médicos de familia de los siete centros de salud de la isla, aquellos que han pasado por la unidad de EM de Tenerife y los pacientes que se ven con dicho diagnóstico en el hospital de referencia, Dr. Negrín de Las Palmas, procedentes de Lanzarote.

Una vez seleccionados los casos, se revisan las historias clínicas de dichos pacientes, recogiendo los datos expresados en material y métodos y se realizará una base de datos utilizando el programa Microsoft Excel.

A partir de aquí, los datos se procesarán utilizando el programa estadístico JMP, versión 5.1.2, para la obtención de resultados.

### **1.- Objetivos Primarios**

Los Objetivos Primarios, consisten en conocer la incidencia y prevalencia de la EM en la isla de Lanzarote y sus variaciones en los últimos años, concretamente desde 1955, precisarán del análisis de la fecha de inicio, tiempo de evolución hasta fecha de prevalencia, año de la última revisión, censo (población de derecho), y pacientes que son baja del estudio, bien porque dejen de acudir o por mortalidad.

Los resultados se expresarán en tablas y en gráficas, sobre la población de la isla para poder apreciar las posibles variaciones de la incidencia y prevalencia desde 1955. Se expresarán como prevalencia de período, que serán de cinco años, así como incidencia media de los quinquenios con sus respectivos intervalos de confianza (IC) al 95%.

El censo corresponde a la población de derecho a 1 de enero, empezando en 1950, 1960, 1970, 1975, 1976 y desde aquí hasta 2005. Para los cálculos de prevalencia de período se utilizará la población de final de quinquenio, correspondiente a 1 de enero del año siguiente (ejemplo, la población correspondiente al quinquenio 2000-4, es la de 1 de enero de 2005). Para el cálculo de la incidencia media del quinquenio se utiliza la población media de dicho quinquenio, correspondiendo la de un año concreto a la de 1 de enero del año siguiente. En aquellos años en los que faltan datos se utiliza la media de los existentes.

Se expresará el número de bajas conociendo el año de la última revisión.

Para conocer la mortalidad de los pacientes se consultará en el archivo del Hospital General de Lanzarote, concretamente en el Registro de Mortalidad, en el Registro Civil de la isla, analizando los certificados de defunción y las muertes referidas por el Servicio de Neurología del Hospital Dr. Negrín de Las Palmas, aplicándose el método captura-recaptura.

## 2.- Objetivos Secundarios

Los resultados de los objetivos secundarios; edad en fecha de prevalencia, sexo, edad de comienzo, años de evolución, clínica de comienzo, número de brotes registrados en la historia clínica, bolos de corticoides, diagnóstico, carga lesional en RMN craneal, RMN medular, resultados de LCR, escala EDSS, índice ambulatorio de Hauser y tratamiento inmunomodulador, es decir un total de 13 variables que nos permitirán conocer las características de la población con EM en la isla de Lanzarote. Los resultados se expresarán en gráficas tipo histograma o diagrama de barras, reflejando la altura de dichas barras la frecuencia relativa o absoluta de las variables que se analizarán y en tablas los distintos resultados (99).

Se consideran variables continuas: la edad en fecha de prevalencia, edad de comienzo, años de evolución, número de brotes, escala EDSS e índice ambulatorio de Hauser. En ellas, en la expresión gráfica, la altura de las barras corresponderá a frecuencia absoluta y en abscisas intervalos de clase. Se analizarán en tablas la media, desviación estándar, error estándar de la media, cuartiles y percentiles.

Son variables cualitativas o discretas: sexo, clínica de comienzo, diagnóstico, carga lesional en la RMN de cráneo, RMN medular, LCR y tratamiento inmunomodulador. En ellas en el diagrama de barras se expresarán los distintos niveles y la altura corresponde a frecuencia relativa. Posteriormente se expondrán en tablas el número que corresponde a cada nivel y su probabilidad.

Dentro de los objetivos secundarios, se harán correlaciones entre las distintas variables, en concreto, clínica de comienzo con :

- Diagnóstico.
- EDSS.
- Edad de comienzo.
- Tiempo de evolución.
- Sexo.
- Edad en fecha de prevalencia.

Sexo con:

- Edad de comienzo.
- Edad en fecha de prevalencia.
- Tiempo de evolución.

Diagnóstico con:

- Edad de comienzo.
- Años de evolución.
- Sexo.

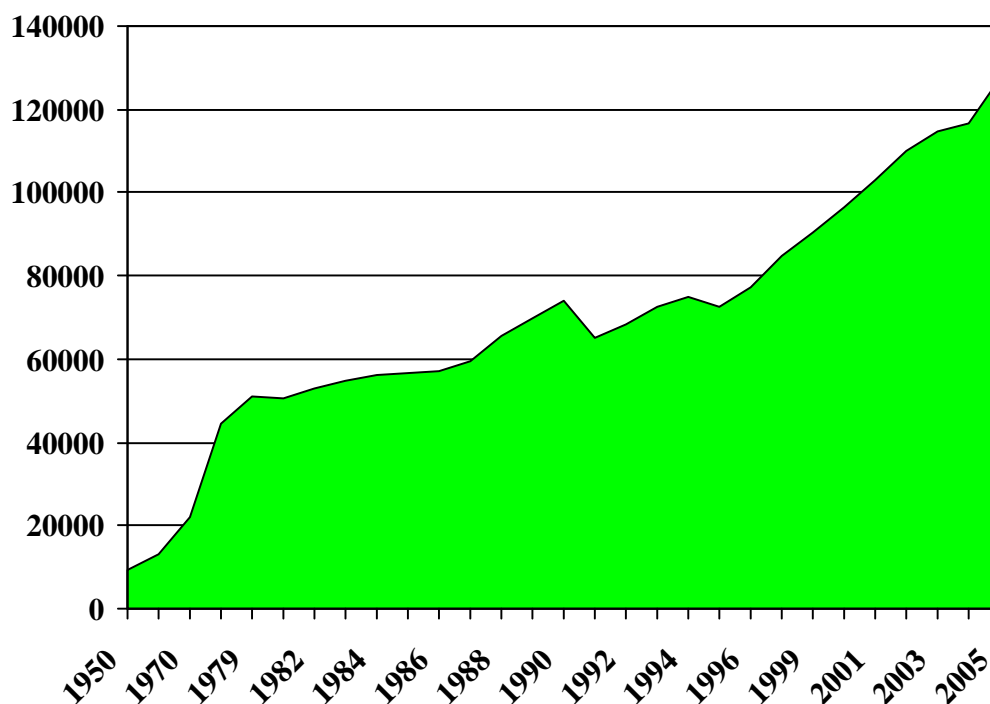
Los resultados de la correlación entre dos variables cualitativas o discretas se harán mediante análisis de contingencia, reflejando los resultados en

gráficas y en tabla de contingencia, utilizando el estadístico Chi-cuadrado (100).

La correlación entre una variable cualitativa o discreta y una continua se harán mediante el análisis de la varianza, utilizando ANOVA de una vía (101). Se representará el gráfico, en el eje de abscisas, la variable cualitativa y, en ordenadas, la continua. Posteriormente se expresarán en tablas el análisis de la varianza, con las medias para Anova de una vía, medias y desviaciones estándar, y, cuando se comparan medias, se utilizará la t de student.

## f. RESULTADOS DE LOS OBJETIVOS PRIMARIOS

**1.-** Se expresa a continuación la población de derecho de Lanzarote a 1 de enero de cada año, desde 1950 a 2005.



- 1950---- 9178 hab.
- 1960---- 12.886 hab.
- 1970---- 21.906 hab.
- 1975---- 44.357 hab.
- 1976---- 44.357 hab.
- 1977---- 44.357 hab.
- 1978---- 44.357 hab.
- 1979---- 51.139 hab.

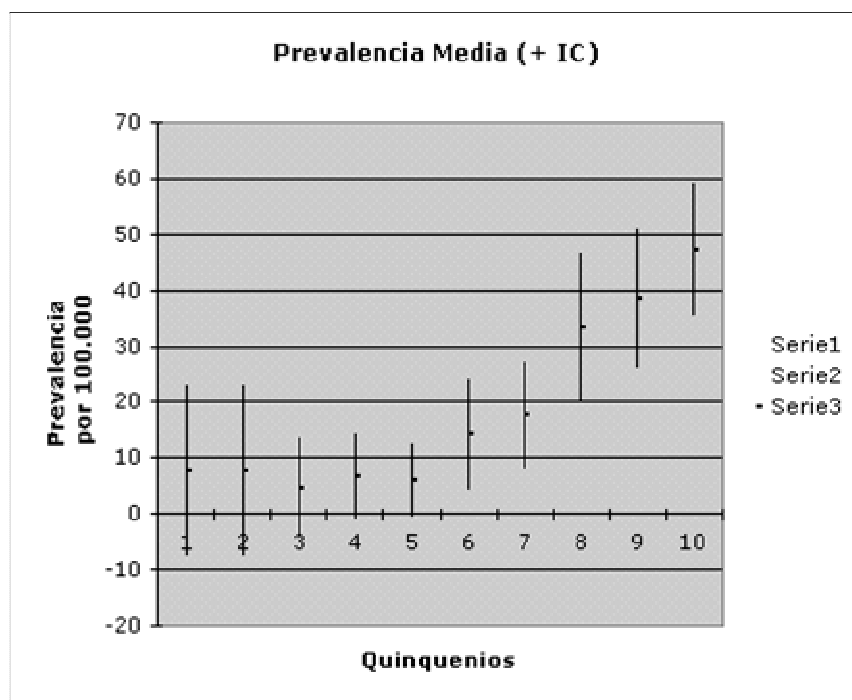
- 1980---- 51.139 hab.
- 1981---- 50.721 hab.
- 1982---- 52894 hab.
- 1983---- 54.938 hab.
- 1984---- 56.002 hab.
- 1985---- 56.660 hab.
- 1986---- 57.038 hab.
- 1987---- 59.634 hab.
- 1988---- 65.503 hab.
- 1989---- 69.560 hab.
- 1990---- 74.007 hab.
- 1991---- 64.911 hab.
- 1992---- 68.581 hab.
- 1993---- 72.755 hab.
- 1994---- 75.110 hab.
- 1995---- 72.413 hab.
- 1996---- 77.379 hab.
- 1997---- 77.379 hab.
- 1998---- 84.849 hab.
- 1999---- 90.375 hab.
- 2000---- 96.310 hab.
- 2001---- 103.044 hab.
- 2002---- 109.942 hab.
- 2003---- 114.715 hab.
- 2004---- 116.782 hab.
- 2005---- 127.218 hab.

FUENTES: ISTAC (Instituto Estadístico de Canarias) y Cabildo de Lanzarote.

**2.-** Se expresa en celdas, de izquierda a derecha: quinquenios, empezando en 1955-1959 hasta 2000-2004, bajas en dicho período, población de derecho a 1 de enero al final del quinquenio (ejemplo; si el quinquenio es 1970-4, la población que aparece es la del 1 de enero de 1975, salvo en los primeros quinquenios, que se tiene la población por décadas, en los que se utiliza una media de los existentes), número de casos incidentes en el quinquenio, número de casos prevalentes en dicho período, prevalencia de período e IC para dichas prevalencias. La última fila corresponde a la población de derecho a 1 de enero de 2005, número de casos prevalentes, IC al 95% para la prevalencia de dicho quinquenio.

	BAJAS CENSO	NUM INC	NUM PREV	PREV PERIODO	PREV(Ic)	PREV (inc)
55-59	0	12886	1	1	7,760	-7,449945677
60-64	0	12886	0	1	7,760	-7,449945677
65-69	0	21906	0	1	4,565	-4,382360997
70-74	0	44347	2	3	6,765	-0,890296035
75-79	0	51139	0	3	5,866	-0,772051825
80-84	0	56660	5	8	14,119	4,335126783
85-89	0	74007	5	13	17,566	8,016970692
90-94	0	72413	11	24	33,143	19,88317044
95-99	0	96310	13	37	38,418	26,03861016
00-04	4	127218	27	60	47,163	35,229217
				PREVALENC IA		
	127218	60				59,0942
					35,229217	43

**3.-** Se representa en gráfica la prevalencia media con sus IC. En el eje de abscisas están numerados los quinquenios del 1 al 10, correspondiendo el 1 al quinquenio 1955-9 y el 10 al 2000-4, y en ordenadas la prevalencia por 100.000 habitantes, representando el punto medio la prevalencia media del período y los límites superior e inferior los límites de los IC al 95%.



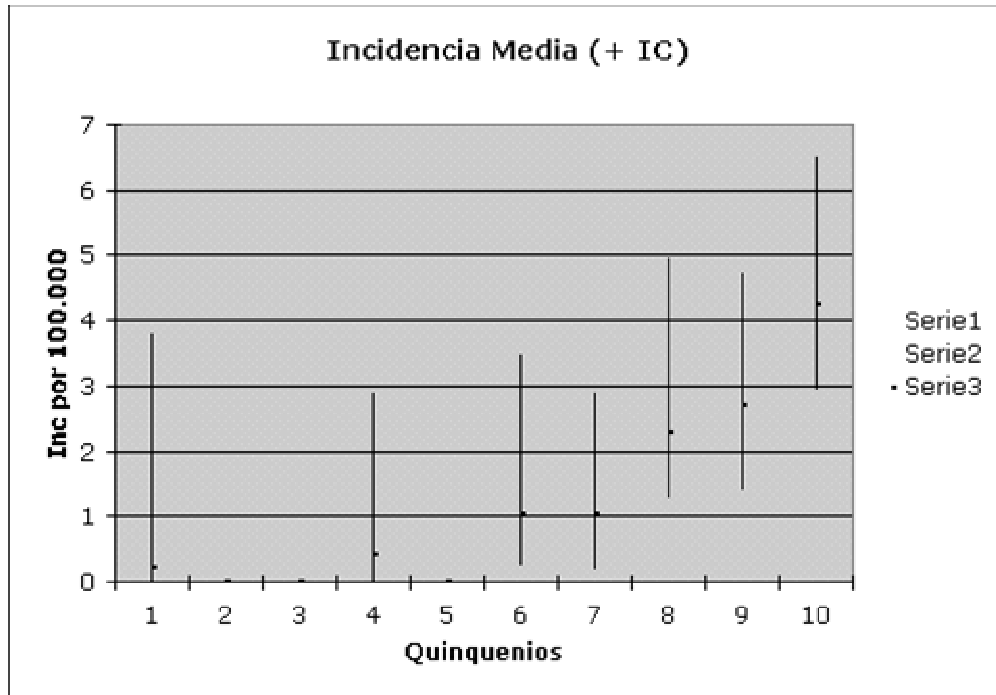
**4.-** Se presentan en celdas los quinquenios, siendo el primero de 1955-9 hasta 2000-4, y la población media del período. Para hallar la población media del quinquenio se tiene en cuenta la población de censo anual, correspondiendo la de un año, a 31 de diciembre, a la del año siguiente a 1 de enero (ejemplo; la de 2004 corresponde a la de 1 de enero de 2005).

55-59	15621
60-64	12886
65-69	21906
70-74	33126,5
75-79	47743
80-84	54243
85-89	65148,4
90-94	70752
95-99	85258,4
00-04	114340,2

**5.-** Tabla en la que se expresan, de izquierda a derecha: en primer lugar el número de bajas del quinquenio, y después la población media de quinquenio, número de casos incidentes, número de casos prevalentes, IC al 95% e incidencia media del quinquenio. La última fila corresponde a la población de derecho a 1 de enero de 2005, número de casos prevalentes, IC al 95% para prevalencia de periodo del último quinquenio.

0	15621	1	1	0	3,78968986	0,208
0	12886	0	1	0	0	0,000
0	21906	0	1	0	0	0,000
0	33126	2	3	0	2,88098467	0,415
0	47743	0	3	0	0	0,000
0	54243	5	8	0,227607899	3,45942932	1,038
0	65148	5	13	0,189509045	2,8803724	1,038
0	70752	11	24	1,271883596	4,94687902	2,284
0	85258	13	37	1,391803584	4,70720442	2,700
4	114340	27	60	2,941322591	6,50398045	4,245
	127218	60		35,229217	59,094243	

**6.-** Se representa en gráfico la Incidencia Media con sus IC. En el eje de abscisas se enumeran del 1 al 10 los distintos quinquenios, correspondiendo el 1 a 1955-9 y el 10 al 2000-4. En el eje de ordenadas la incidencia por 100.000 habitantes, obteniéndose por cada quinquenio la incidencia media y correspondiendo el límite superior e inferior a los de los IC al 95%.



Se observa en el censo, que la población presenta un aumento continuo desde 1950 hasta 2005, presentando un decremento al final de la década de los 70 y al principio de los 90. A partir de aquí, y sobre todo a partir de 1995, el aumento es continuo y más acusado. La población en fecha de prevalencia es de 127.218 habitantes.

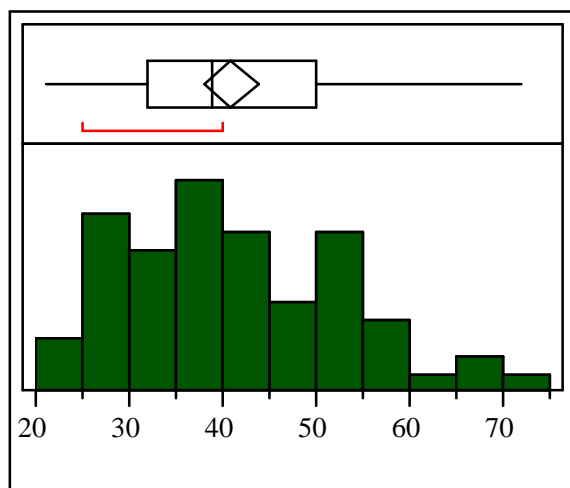
Se obtienen un total de 4 bajas para el estudio de prevalencia que se debe a que dejan de acudir a consulta, no obteniéndose ninguna mortalidad. Hay un total de 60 casos prevalentes a fecha de 31 de diciembre de 2004. Se aprecia que partiendo de una prevalencia de período, sobre una población que es la del censo correspondiente al final de quinquenio, inicial de 7,7 [IC (95%), -7,44- 22,97] en el quinquenio 1955-9, que se mantiene en el siguiente, para posteriormente descender en los tres lustros siguientes y un incremento progresivo y constante desde el quinquenio 1980-4, con una prevalencia de período de 14,1 [IC (95%), 4,33-23,90], de 17,5 [IC (95%), 8,01-27,11] en 1985-9, 33,1 [IC (95%), 19,88-46,40] en el 1990-4, 38,4 [IC (95%), 26,03-50,79] en 1995-9 y de 47,1 [IC (95%), 35,22-59,09] en fecha de prevalencia. La prevalencia media se mantiene por encima de 30,0 en los tres últimos lustros y si tenemos en cuenta el límite superior del IC al 95% por encima de 46,4 por 100.000 habitantes.

Con respecto a la incidencia media, utilizamos la población media del quinquenio, correspondiendo la de un año a la población a 1 de enero del año siguiente, salvo en los períodos en los que no consta la población anual, utilizándose la media de los datos existentes. Se parte en el quinquenio 1955-9 con 0,2 [IC (95%), 0,00-3,78], por 100.000 habitantes, para ser inexistente en los dos lustros siguientes. En el quinquenio 1970-4, es de 0,4 [IC (95%), 0,00-2,88], de nuevo inexistente en el lustro siguiente, 1,0 [IC (95%), 0,22-3,45] en 1980-4, se mantiene la del lustro anterior en 1985-1989, y a partir de aquí un incremento mantenido, siendo de 2,2 [IC (95%), 1,27-4,94] en 1990-4, 2,7 [IC (95%), 1,39-4,70] en 1995-9 y de 4,2 [IC (95%), 2,94-6,50] en 2000-4. La incidencia media en los tres últimos lustros se mantiene por encima de 2, y, si tenemos en cuenta el límite superior de los intervalos de confianza, por encima de 4.

Es de destacar que los mayores incrementos en la prevalencia de período e incidencia media, se obtienen en el último lustro, correspondiente a 2000-4, con una población media de quinquenio de 114.340 y, en fecha de prevalencia, de 127.218 habitantes.

## RESULTADOS DE LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS:

### 1.- Edad en fecha de prevalencia





## Cuartiles

100.0%	Máximo	72,000	Media	40,90625
99.5%		72,000	Desviación	11,818359
97.5%		70,125	Estándar	
90.0%		56,500	Error estándar	1,4772949
75.0%	Cuartil	50,000	media	
50.0%	Media	39,000	Superior 95%	43,858388
25.0%	Cuartil	32,000	media	
10.0%		26,000	Inferior 95%	37,954112
2.5%		22,250	Total	64
0.5%		21,000		
0.0%	Mínimo	21,000		

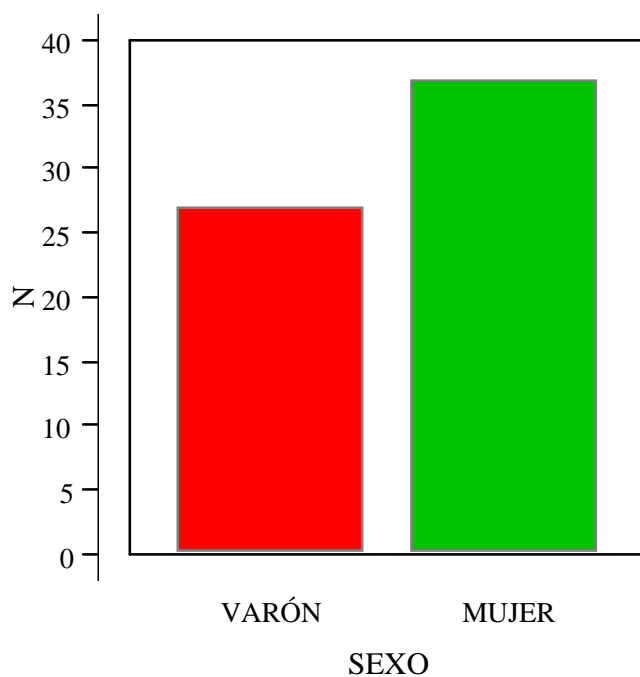
Se representa en diagrama de barras la distribución por edad en fecha de prevalencia a 31 de diciembre de 2004, empezando en 20 y terminando en 75. La edad, que se considera variable continua, representándose en números el inicio de década, apareciendo en vertical los diagramas de barras por quinquenios cuya altura es indicativo de la frecuencia absoluta de pacientes que tienen dicha edad en fecha de prevalencia.

Se exponen posteriormente los cuartiles, siendo el primero o percentil 25, de 32 años, el medio o percentil 50, de 39 años, el tercero o percentil 75 de 50 años y el cuarto o percentil 100, de 72 años. La mayoría de los pacientes están distribuidos entre los 26 y los 56 años.

La media de la edad en fecha de prevalencia es de 40,90 años, [IC (95%), 37,95-43,85], siendo la desviación estándar +/- de 11,81 años y el error estándar de la media 1,47 años.

El número total de pacientes es de 64.

## 2.-Sexo

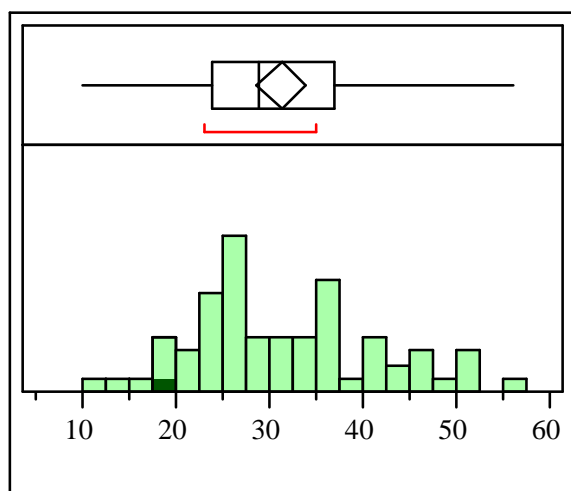


SEXO ■ VARÓN ■ MUJER

Se representa en diagrama de barras la distribución por sexo. En el eje de abscisas la variable cualitativa o discreta, el sexo, en rojo los varones y en verde las mujeres. En ordenadas la frecuencia absoluta correspondiente a cada valor de la variable, de 0 a 40.

Se aprecia un predominio del sexo femenino, 37 mujeres frente a 27 varones, siendo el número total de 64 pacientes. Esto supone una proporción de 1,37:1 a favor del sexo femenino.

### 3.- Edad de comienzo



### Cuartiles

100.0%	Máximo	56,000
99.5%		56,000
97.5%		53,600
90.0%		46,600
75.0%	Cuartil	37,000
50.0%	Medio	29,000
25.0%	Cuartil	24,000
10.0%		19,000
2.5%		12,400
0.5%		10,000
0.0%	Mínimo	10,000

Media 31,253968

Desv. Estand. 10,113817  
 Error Estándar 1,2742212  
 Media  
 Superior al 95% 33,8011  
 media  
 Inferior al 95% 28,706836  
 media  
 N 63

Se representa en diagrama de barras la edad de comienzo de la enfermedad, que es la variable continua desde 10 a 60 años, separado en decenios y cada decenio en intervalos de 2,5 años. La altura de las barras es indicativa de la frecuencia absoluta, correspondiente a cada período.

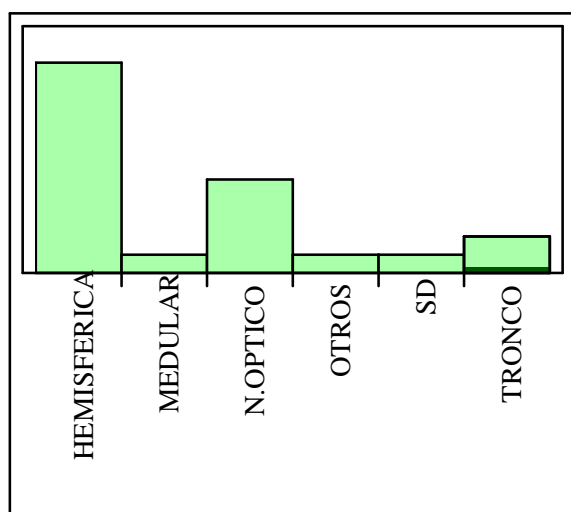
Debajo se indican los cuartiles, desde 10 años hasta 56 años, que representa el cuartil 4 o percentil 100. El primer cuartil o percentil 25 indica 24 años, el segundo cuartil o percentil 50, 29 años, el tercer cuartil o percentil 75, 37 años.

La media de la edad de comienzo es 31,25 años [IC (95%), 28,70-33,80], siendo la desviación estándar de +/- 10,11 años y el error estándar de la media 1,27 años.

El número total de pacientes es de 63.

#### 4.- Clínica de comienzo

Se refiere a las manifestaciones clínicas que se recogen en la fecha de comienzo, es decir cuando la enfermedad empieza a manifestarse, que suele ser más impreciso que la fecha de diagnóstico pero de más valor para relacionarla con factores etiológicos de la enfermedad.



## Frecuencias

Nivel	Recuento	Prob
Hemisférica	34	0,53125
Medular	3	0,04688
N. Óptico	15	0,23438
Otros	3	0,04688
SD	3	0,04688
Tronco	6	0,09375
Total	64	1,00000

N perdidos

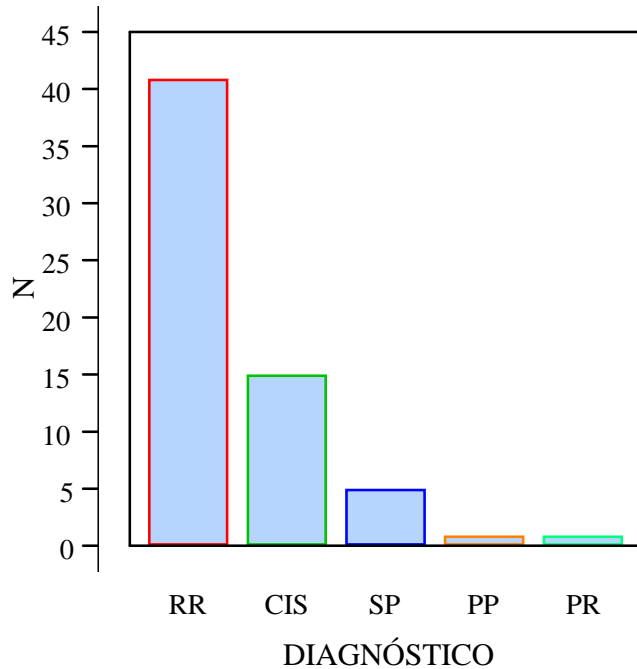
0

6 niveles

Se representa en diagrama de barras la distribución de la clínica de comienzo, de un total de 64 pacientes, diferenciando 6 niveles; hemisférica, medular, N. Óptico, tronco, sin definir (SD) y otros, que corresponden a una variable cualitativa o discreta, representando la altura de dichas barras a la frecuencia. Se presenta en tablas los niveles, el recuento total y la probabilidad.

Treinta y cuatro pacientes presentan una clínica de comienzo hemisférica, que supone una probabilidad de 0,53; 15 pacientes la presentan afectando al N. Óptico, que supone una probabilidad de 0,23; en 6 pacientes su inicio es tronco, con probabilidad de 0,093, presentando los que tienen clínica de comienzo medular, sin definir y otros 3 pacientes cada uno y una probabilidad de 0,046 para cada uno.

## 5.- Diagnóstico



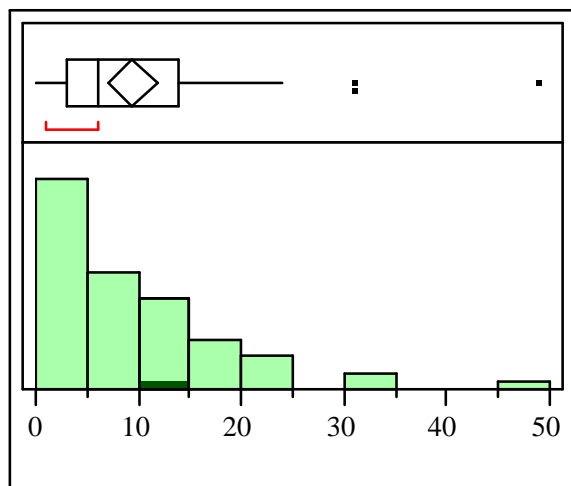
DIAGNÓSTICO ■ RR ■ CIS ■ SP ■ PP ■ PR

Se representa en diagrama de barras, la variable cualitativa o discreta Diagnóstico, en abscisas, correspondiendo la altura de cada barra a la frecuencia absoluta que presentan dicho diagnóstico. El número total de pacientes es 64. Los diagnósticos son: R-R (remitente-recurrente), CIS (clinical isolated síndrome, en inglés, o síndrome clínico aislado o síndrome neurológico aislado, en castellano), SP (secundariamente progresiva), PP (progresiva primaria) y PR (progresiva recurrente). Resultan 42 pacientes con R-R, 15 con CIS, 5 con SP, 1 con PP y 1 con PR.

Se utilizan los criterios de McDonald revisados para el diagnóstico.

## 6.- Tiempo de evolución

Se define como el período de tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta fecha de prevalencia, o bien, hasta el año de la última revisión.



### Cuartiles

100.0%	máximo	49,000
99.5%		49,000
97.5%		38,200
90.0%		22,200
75.0%	cuartil	14,000
50.0%	Medio	6,000
25.0%	cuartil	3,000
10.0%		2,000
2.5%		0,600
0.5%		0,000
0.0%	mínimo	0,000

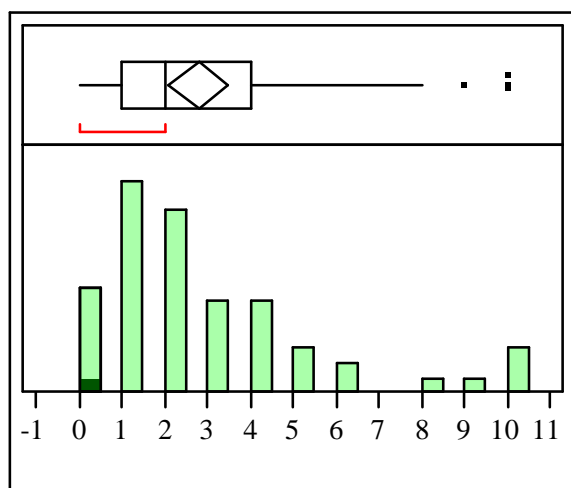
Media		9,4603175
Desviación estándar		9,0924027
Error media	estándar	1,1455351
Superior media	al 95%	11,750209
Inferior media	al 95%	7,1704255
Total		63

Se representa en diagrama de barras el tiempo de evolución de la enfermedad. Para ello, se tiene en cuenta el año de comienzo y el año de la última revisión. Se representa como variable continua en intervalos de clase que corresponden a decenios, dividiendo cada decenio en quinquenios. Se empieza por 0 años de evolución y se termina en 50. La altura de las barras corresponde a la frecuencia de cada período.

Se representan después los cuartiles, empezando en 0 años de evolución y siendo el cuarto cuartil o percentil 100 de 49 años. El primer cuartil o percentil 25, representa 3 años, el segundo cuartil o percentil 50, 6 años de evolución, el tercer cuartil o percentil 75, 14 años de evolución.

Se representa la media del tiempo de evolución que supone 9,46 años, [IC (95%), 7,17-11,75], siendo la desviación estándar de +/- 9,09 años y el error estándar de la media de 1,14 años.

## 7.- Número de brotes registrados en la historia clínica.



100.0%	máximo	10,000
99.5%		10,000
97.5%		10,000
90.0%		6,800
75.0%	cuartil	4,000
50.0%	medio	2,000
25.0%	cuartil	1,000
10.0%		0,000
2.5%		0,000
0.5%		0,000
0.0%	mínimo	0,000

Media 2,8



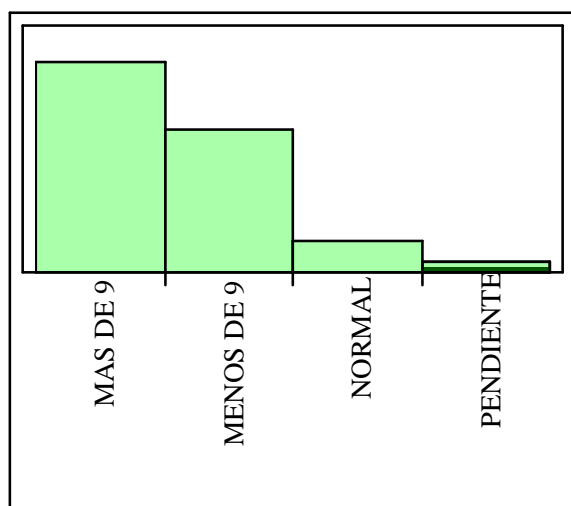
Desviación Std 2,62749  
 Error Estándar 0,3542907  
 Media  
 Superior al 95% 3,51031  
 media  
 Inferior al 95% 2,08969  
 media  
 Total 55

Se representa en diagrama de barras, el número de brotes de la enfermedad, de los que hay constancia en la historia clínica, siendo el número de brotes una variable continua, y se representa en abscisas, variando de -1 a 11. El número total es de 55 brotes, recogidos en la historia clínica. La altura de las barras corresponde a la frecuencia que presenta dicho número de brotes.

Se presentan los cuartiles, siendo el cuarto cuartil o percentil 100 de 10, el tercer cuartil o percentil 75 de 4 brotes, el segundo cuartil o percentil 50 de 2 brotes, y el primer cuartil o percentil 25 de 1 brote.

La media es de 2,8 brotes [IC (95%), 2,08-3,51], siendo la desviación estándar de la media +/- 2,62 brotes y el error estándar de la media 0,35.

## 8.- Carga lesional en la RMN de cráneo



### Frecuencias

Nivel	Número	Prob.
MÁS DE 9	34	0,53125
MENOS DE 9	23	0,35938

Nivel	Número	Prob.
NORMAL	5	0,07812
PENDIENTE	2	0,03125
Total	64	1,00000

N Perdidos

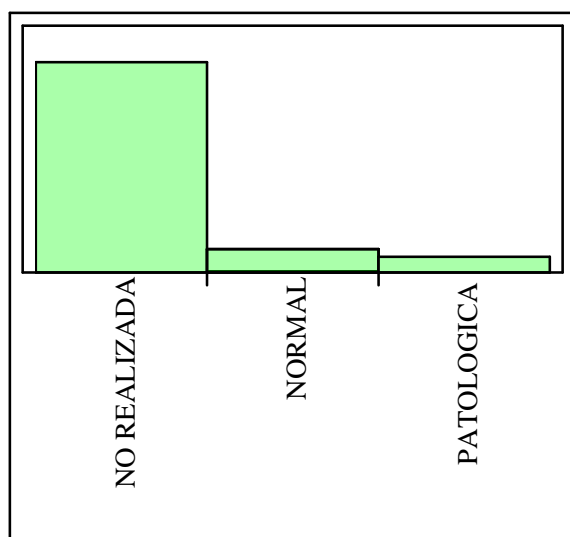
0

4 Niveles

Se representa en diagrama de barras la carga lesional medida en la RMN de cráneo, de un total de 64 pacientes. Hay cuatro niveles; más de 9 lesiones, menos de 9 lesiones, normal y pendiente, que se representan en abscisas como variable cualitativa o discreta. Se representa en ordenadas la frecuencia relativa y posteriormente en gráfica el número que corresponde a cada nivel y la probabilidad.

Más de 9 lesiones tienen 34 pacientes presentando una probabilidad de 0,53, menos de 9 lesiones presentan 23 pacientes con una probabilidad de 0,35, la RMN de cráneo es normal en 5 pacientes con una probabilidad de 0,078 y tienen dicha prueba pendiente 2 pacientes, con una probabilidad de 0,031.

## 9.- RMN medular



### Frecuencias

Nivel	Número	Prob
NO REALIZADA	54	0,84375
NORMAL	6	0,09375

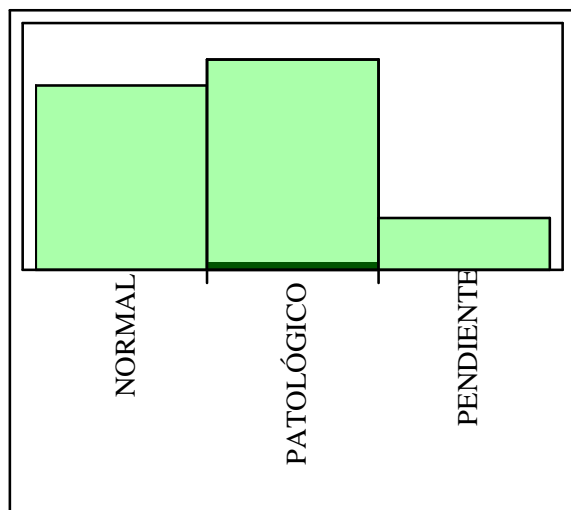
Nivel	Número	Prob
PATOLÓGICA	4	0,06250
Total	64	1,00000

N Perdidos  
0  
3 Niveles

Se representan en diagrama de barras los resultados de la RMN medular sobre un total de 64 pacientes. Hay tres niveles; no realizada, normal (si no se aprecia placa medular) y patológica (cuando se aprecia placa medular hiperintensa en secuencias T2 o captante de gadolinio en secuencias potenciadas en T1). Se representan en abscisas como variable cualitativa o discreta y la altura de las barras corresponde a la frecuencia relativa. Posteriormente en tabla, se representa el número que corresponde a cada nivel y la probabilidad.

No se ha realizado la RMN medular en 54 pacientes que representan una probabilidad de 0,84, es decir, en la mayoría de la muestra; es normal en 6 pacientes con una probabilidad de 0,093 y patológica en 4 pacientes con una probabilidad de 0,062.

## 10.- Líquido cefalorraquídeo



### Frecuencias

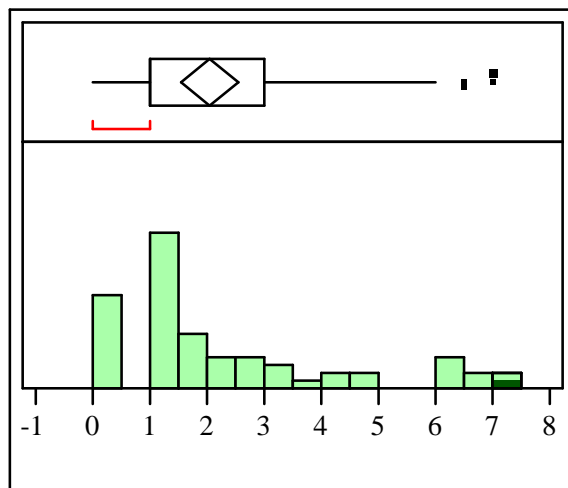
Niveles	Número	Prob.
NORMAL	21	0,41176
PATOLÓGICO	24	0,47059
PENDIENTE	6	0,11765
Total	51	1,00000

N perdidos  
13  
3 niveles.

Se representa en diagrama de barras los resultados de líquido cefalorraquídeo de un total de 51 pacientes, no realizándose en 13 pacientes de un total de 64. Hay tres niveles; líquido normal, patológico o pendiente, que se representan en abscisas como variable cualitativa o discreta, representando la altura de cada barra la frecuencia relativa.

Se representa el número que corresponde a cada nivel y su probabilidad en tablas. Con líquido cefalorraquídeo normal hay 21 pacientes que representan una probabilidad de 0,41, con el líquido patológico 24 pacientes con una probabilidad de 0,47, y con el resultado pendiente de recibirse un total de 6 pacientes que presenta una probabilidad de 0,1.

### 11.- Escala EDSS (Expanded disability status scale)



#### Cuartiles

100.0%	Máximo	7,0000
99.5%		7,0000
97.5%		7,0000
90.0%		6,0000
75.0%	Cuartil	3,0000
50.0%	Medio	1,0000
25.0%	Cuartil	1,0000
10.0%		0,0000
2.5%		0,0000
0.5%		0,0000
0.0%	Mínimo	0,0000

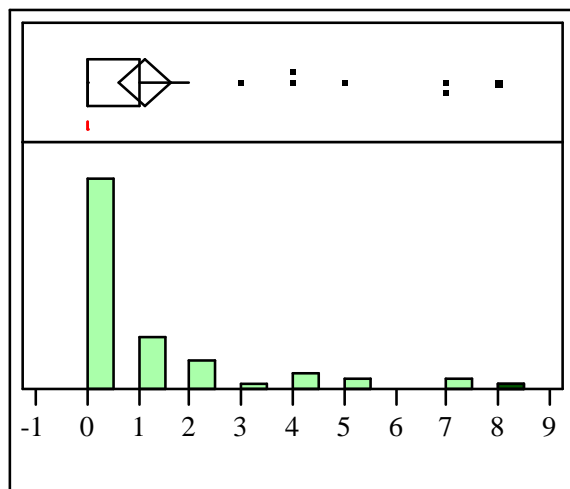
Media	2,047619
Desv. Estand.	2,0114877
Err. est. Med.	0,2534236
Sup. Al 95% med.	2,5542057
Infer. Al 95% med.	1,5410324
N	63

Se representa en diagrama de barras los valores de la escala EDSS (Expanded Disability Status Scale), variando desde 0 hasta 8, que se representa como variable cualitativa o discreta, dividiéndose cada punto en dos y representando la altura la frecuencia correspondiente a los pacientes que presentan dicho valor en la escala. El número total de pacientes es de 63.

Se presentan los cuartiles, presentando el cuarto cuartil que corresponde al percentil 100, un resultado en la escala EDSS de 7, el tercer cuartil o percentil 75 corresponde a 3, el segundo cuartil o percentil 50 a 1 y el primer cuartil o percentil 25 a 1.

La media corresponde a un resultado en la escala EDSS de 2,04 [IC (95%), 1,54-2,55], siendo la desviación estándar de  $\pm 2,011$  y el error estándar de 0,25.

## 12.- Índice ambulatorio de Hauser



## Cuartiles

100.0%	Máximo	8,0000
99.5%		8,0000
97.5%		7,5000
90.0%		4,0000
75.0%	Cuartil	1,0000
50.0%	Medio	0,0000
25.0%	Cuartil	0,0000
10.0%		0,0000
2.5%		0,0000
0.5%		0,0000
0.0%	Mínimo	0,0000

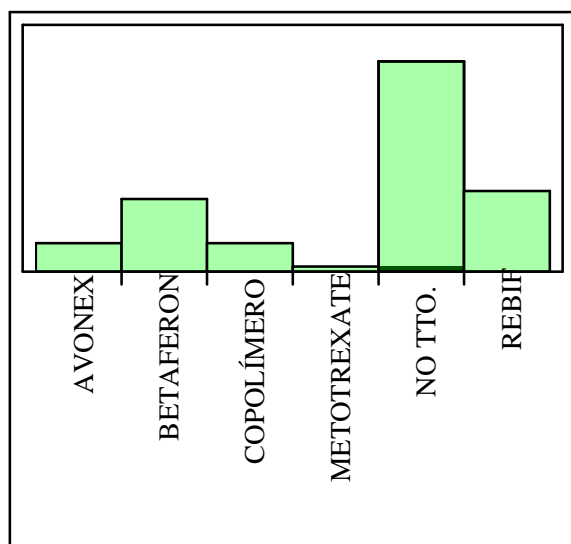
Media	1,1186441
Desv. Estánd.	1,9659581
Error est.med.	0,2559459
Sup. Al 95% Media	1,6309755
Inf. Al 95% Media	0,6063126
N	59

Se representa en diagrama de barras los resultados del índice ambulatorio de Hauser de un total de 59 pacientes, siendo la variable representada en abscisas el valor de dicha escala, es decir una variable continua, variando de 0 a 9 y representando la altura la frecuencia de los pacientes que presentan dicho valor.

Se presentan los cuartiles, siendo el cuarto cuartil o percentil 100 de 8, el tercer cuartil o percentil 75 corresponde a 1, el segundo cuartil o percentil 50 a 0 y el primer cuartil o percentil 25 a 0.

La media corresponde a un valor del Índice de Hauser de 1,11 [IC (95%), 0,60-1,63], con una desviación estándar de 1,96 y un error estándar de la media de 0,25.

### 13.- Tratamiento inmunomodulador



#### Frecuencias

Nivel	número	Prob.
AVONEX	4	0,06780
BETA FERON	10	0,16949
COPOLIMERO	4	0,06780
METOTREXATE	1	0,01695
NO TTO.	29	0,49153
REBIF	11	0,18644
Total	59	1,00000

N perdidos

5

6 niveles

Se representa en diagrama de barras la distribución del tratamiento realizado en un total de 59 pacientes. Se distribuyen en 6 niveles; Avonex, Betaferon, Copolímero, Metotrexate, Rebif y sin tratamiento, que representan una variable cualitativa o discreta, y la altura de las barras la frecuencia relativa.

Se representa el número de pacientes que realizan cada tratamiento y su probabilidad en tabla.

Realizan tratamiento con Avonex un número de 4 pacientes que presentan una probabilidad de 0,067, con Betaferon 10 pacientes con una probabilidad de 0,16, con copolímero un total de 4 con una probabilidad de 0,067, con metotrexate un paciente que representa una probabilidad de 0,016, con Rebif , 11 pacientes que representa una probabilidad de 0,18, no realizando tratamiento 29 pacientes correspondiendo a una probabilidad 0,49, es decir, la mitad de los pacientes no realizan tratamiento inmunomodulador.

Con respecto a los potenciales evocados visuales, no ha sido realizado en 12 pacientes, estando en uno de ellos pendiente de recibir, siendo normal en 24 pacientes y patológicos, es decir con retraso en la latencia de la P100, en 27 pacientes que representa el 42,18%.

No son valorables los datos obtenidos sobre los bolos de corticoides.

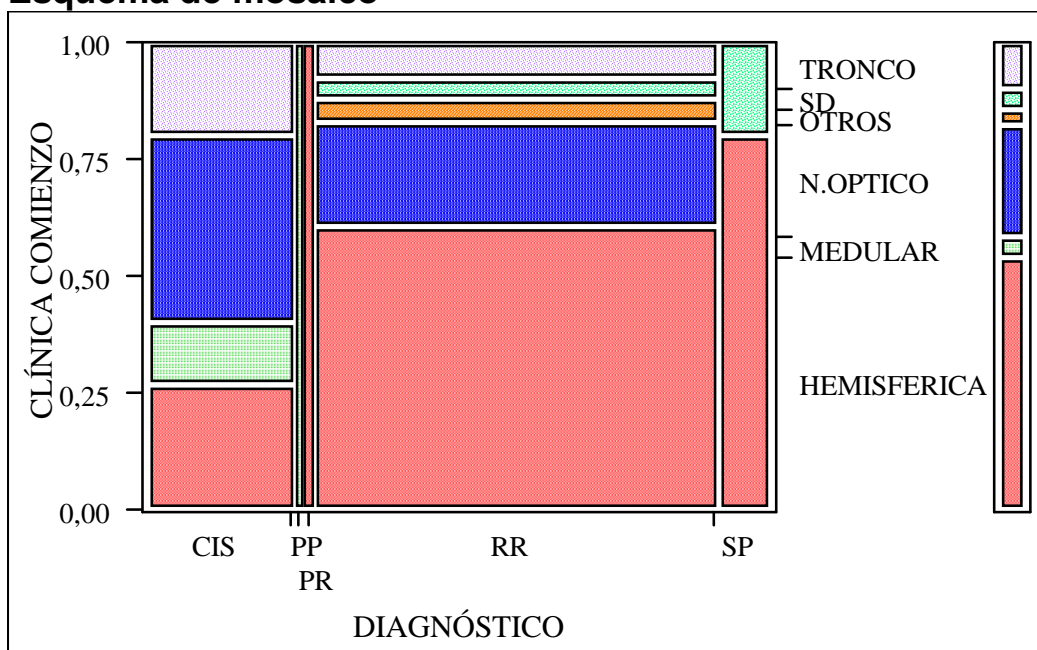


## CORRELACIONES ENTRE DISTINTAS VARIABLES

### 1.- CLÍNICA DE COMIENZO Y DIAGNÓSTICO

Análisis de contingencia de Clínica de Comienzo por Diagnóstico.

Esquema de mosaico



### Tabla de Contingencia

DIAGNÓSTICO POR CLÍNICA DE COMIENZO

TOTAL %	HEMISF.	MEDUL.	N.ÓPTI.	OTROS	SD	TRONC.	
<b>CIS</b>	4 6,35	2 3,17	6 9,52	0 0,00	0 0,00	3 4,76	15 23,81
<b>PP</b>	0 0,00	1 1,59	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	1 1,59
<b>PR</b>	1 1,59	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	1 1,59
<b>RR</b>	25 39,68	0 0,00	9 14,29	2 3,17	2 3,17	3 4,76	41 65,08
<b>SP</b>	4 6,35	0 0,00	0 0,00	0 0,00	1 1,59	0 0,00	5 7,94
	34 53,97	3 4,76	15 23,81	2 3,17	3 4,76	6 9,52	63

## Tests

Fuente	DF	-Log	Rcudrado (U)
Modelo	20	13,685940	0,1674
Error	38	68,086012	
C. Total	58	81,771952	
N	63		

Test	Chi-cuadrado	Prob>Chi-cu
Razón Probab.	27,372	0,1251
Pearson	37,909	0,0091

Alarma: un 20% de las celdas tienen un conteaje inferior a 5, utilizando la Chi-cuadrado.

Se correlacionan, mediante análisis de contingencia el diagnóstico (CIS, PP, PR, RR y SP) y la clínica de comienzo (hemisférica, medular, N. Óptico, tronco, sin definir y otros) es decir dos variables cualitativas, de un total de 63 pacientes expresándose después los resultados en Tabla de contingencia. Se utiliza el estadístico Chi-cuadrado.

De un total de 34 pacientes que presentan clínica de comienzo hemisférica, que supone un 53,97% del total, 4 pacientes tienen un diagnóstico de CIS, ninguno de PP, 1 PR, 25 RR y cuatro SP.

Presentan una clínica de comienzo medular, 3 pacientes que supone un 4,76%. De ellos, 2 pacientes presentan un diagnóstico de CIS y un paciente PP.

Con clínica de comienzo afectando al N. Óptico, hay un total de 15 pacientes que supone un 23,81% del total. 6 pacientes tienen el diagnóstico de CIS y 9 RR.

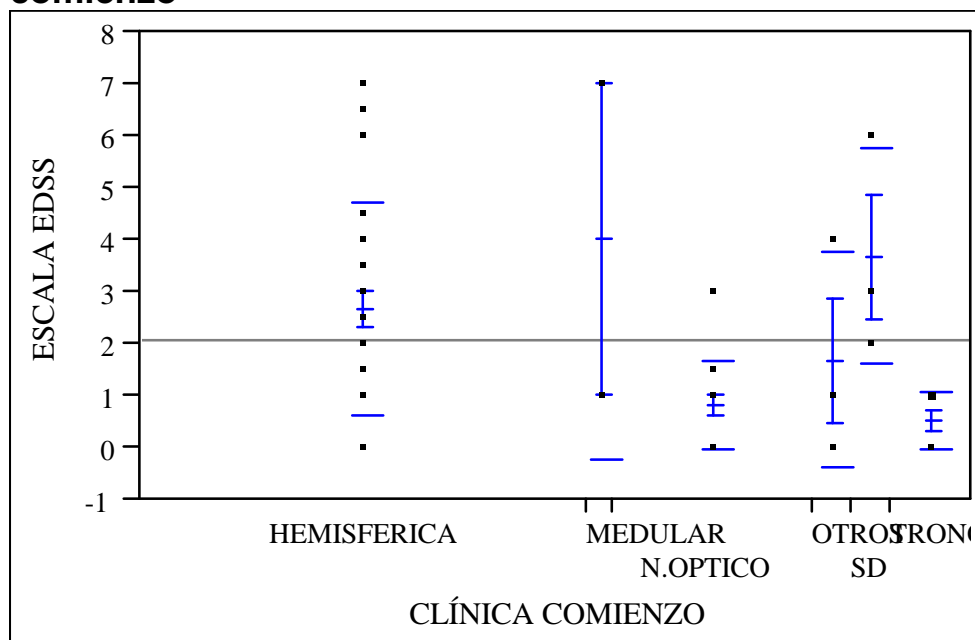
De los que presentan clínica de comienzo afectando a tronco que suponen un total de 6 pacientes y un porcentaje del 9,52%. De ellos, 3 pacientes tienen como diagnóstico CIS y otros 3 pacientes con el diagnóstico de RR.

Con clínica de comienzo Otros, hay un total de dos pacientes, que supone un 3,17%, presentando los dos pacientes el diagnóstico de RR.

Con clínica de comienzo sin definir, hay un total de 3 pacientes que suponen un 4,76%. Hay dos pacientes con el diagnóstico de RR y uno con el de SP.

## 2. CLÍNICA DE COMIENZO Y ESCALA EDSS

### Análisis Anova de una vía entre escala EDSS y clínica de comienzo



Líneas perdidas

1

### Medias y desviaciones estándar

Nivel	Número	Media	Des. Est.	Error estándar media	Inferior 95%	superior 95%
HEMISF.	34	2,64706	2,04691	0,3510	1,93	3,361
MEDULAR	2	4,00000	4,24264	3,0000	-34,12	42,119
N.ÓPTICO	15	0,80000	0,84092	0,2171	0,33	1,266
OTROS	3	1,66667	2,08167	1,2019	-3,50	6,838
SD	3	3,66667	2,08167	1,2019	-1,50	8,838
TRONCO	6	0,50000	0,54772	0,2236	-0,0748	1,075

Se correlacionan la clínica de comienzo y la escala EDSS de 64 pacientes, es decir una variable cualitativa o discreta (clínica de comienzo) y una continua (escala EDSS), utilizando el método ANOVA de una vía, presentándose la gráfica y posteriormente las medias y desviaciones estándar en tabla.

Los 34 pacientes que presentan una clínica de comienzo hemisférica, presentan un valor en la escala EDSS de 2,64 [IC (95%), 1,93-3,36], como media, siendo la desviación estándar de 2,04 y el error estándar de la media 0,35.

15 pacientes presentan clínica de comienzo afectando al N. Óptico, presentando un valor de la escala de 0,80 [IC (95%), 0,33-1,26] como media, siendo la desviación estándar de 0,84 y un error estándar de la media de 0,21.

6 pacientes presentan una clínica de comienzo con localización en tronco, con una media en la escala EDSS de 0,50, siendo la desviación estándar de 0,54 y el error estándar de la media de 0,22.

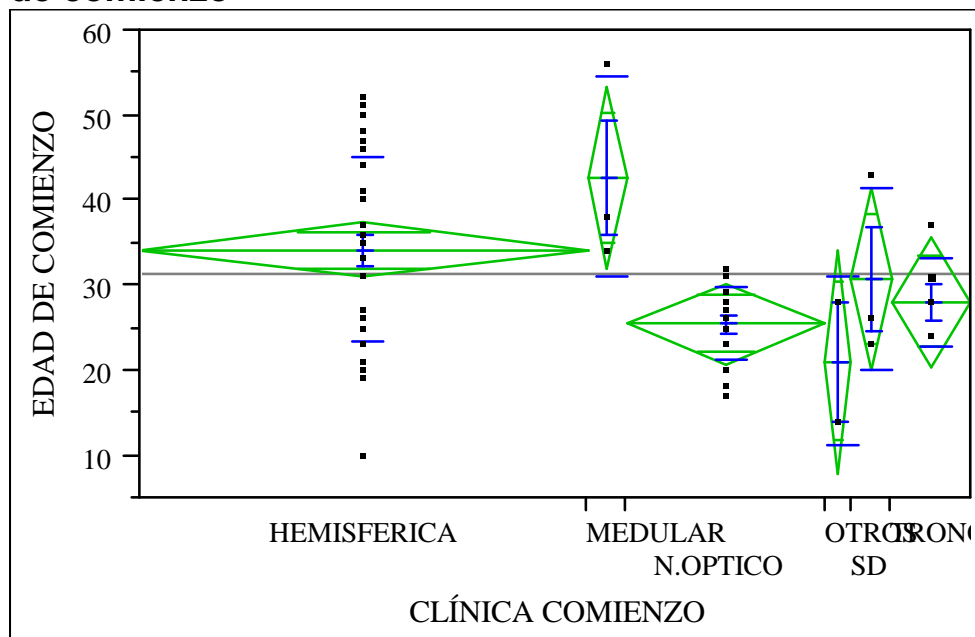
Con clínica de comienzo medular hay registrados 2 pacientes, que presentan un valor en la escala EDSS de 4,00, con una desviación estándar de 4,24 y un error estándar de la media de 3,00.

Con clínica de comienzo sin definir hay 3 pacientes, que presentan un valor en la escala EDSS de 3,66, con una desviación estándar de 2,081 y un error estándar de la media de 1,20.

Con clínica de comienzo presentada como Otros, hay 3 pacientes, con un valor medio en la escala EDSS de 1,66, siendo la desviación estándar de 2,08 y el error estándar de la media de 1,20.

### 3.- CLINICA DE COMIENZO Y EDAD DE COMIENZO

#### Análisis Anova de una vía entre edad de comienzo y clínica de comienzo



Líneas perdidas

1

## Anova de una vía Resumen de hallazgos

R. cuadrado	0,228183
Adj. R. cuadrado	0,16048
Error medio raíz cuad.	9,26682
Media de respuesta	31,25397
Observaciones	63

### Análisis de la varianza

Fuente	DF	Suma de cuadrados	de Media cuadrados	F Razón	Prob > F
CLÍNICA COMIENZO	5	1447,1208	289,424	3,3703	0,0098
Error	57	4894,8157	85,874		
C. Total	62	6341,9365			

### Medias para Anova de una vía

Nivel	Número	Media	Error estándar	Inferior 95%	Superior 95%
HEMISF.	34	34,0588	1,5892	30,876	37,241
MEDULAR	3	42,6667	5,3502	31,953	53,380
N. ÓPTICO	15	25,4000	2,3927	20,609	30,191
OTROS	2	21,0000	6,5526	7,879	34,121
SD	3	30,6667	5,3502	19,953	41,380
TRONCO	6	28,0000	3,7832	20,424	35,576

Error estándar utiliza una estimación conjunta del error de la varianza.

### Medias y desviaciones estándar

Nivel	Numero	Media	Desv. Est.	Error media	est. Inferior 95%	superior 95%
HEMISF.	34	34,0588	10,8570	1,8620	30,27	37,85
MEDULAR	3	42,6667	11,7189	6,7659	13,56	71,78
N. ÓPTIC.	15	25,4000	4,3227	1,1161	23,01	27,79
OTROS	2	21,0000	9,8995	7,0000	-67,94	109,94
SD	3	30,6667	10,7858	6,2272	3,87	57,46
TRONCO	6	28,0000	5,2536	2,1448	22,49	33,51

Se correlacionan la clínica de comienzo (variable cualitativa o discreta) y la edad de comienzo (continua) de un total de 63 pacientes, presentándose primero la gráfica y posteriormente en tablas los resultados de dicha asociación, en primer lugar con el análisis de la varianza (ANOVA de una vía) y las medias y desviaciones estándar.

Los 34 pacientes que presentan una clínica de comienzo hemisférica, presentan una media de edad de comienzo de 34,05 años, siendo el error

estándar de 1,58, con una desviación estándar de 10,85 y un error estándar de la media de 1.86.

De los 15 pacientes que presentan una clínica de comienzo que afecta a N. Óptico, presentan una edad al inicio de 25,40, con un error estándar de 2,39, una desviación estándar de 4,32 y un error estándar de la media de 1,11.

6 pacientes presentan una clínica de comienzo de tronco, con una edad media de inicio de 28,00 años, siendo el error estándar de 3,78, una desviación estándar de 5,25 y un error estándar de la media de 2,14.

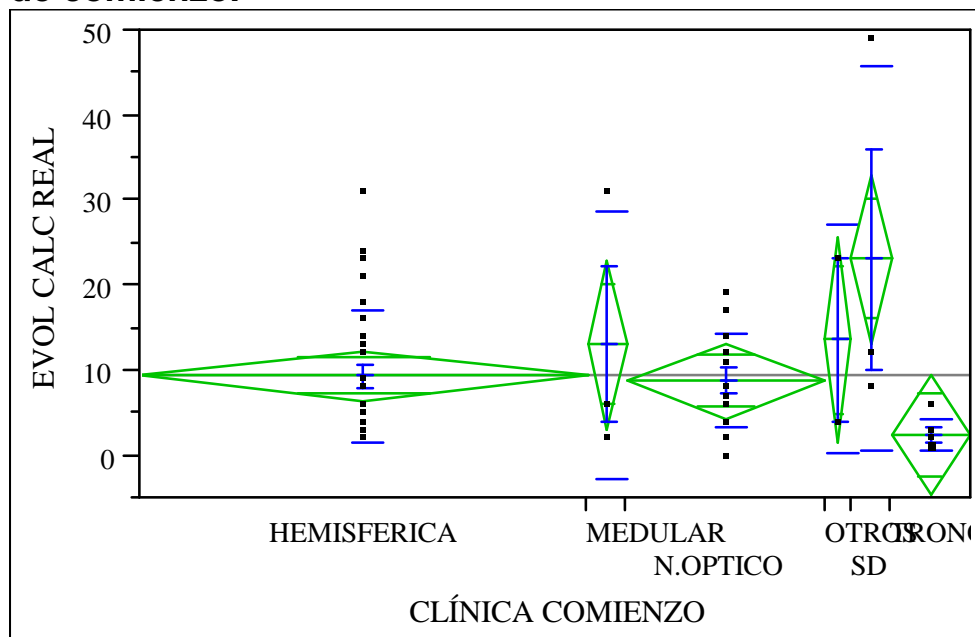
Tres pacientes presentan una clínica de comienzo medular, presentan una edad media al inicio de 42,66 años, con un error estándar de 5,35, una desviación estándar de 11,71 y un error estándar de la media de 6,76.

Tres pacientes presentan una clínica sin definir al comienzo, presentando una edad media de 30,66 años, con un error estándar de 5,35 años, presentando una desviación estándar de 10,78 y un error estándar de la media de 6,22 años.

Dos pacientes presentan una clínica de comienzo expresada como Otros, con una edad media de 21,00 años, presentando un error estándar de 6,55, una desviación estándar de 9,89 y un error estándar de la media de 7,00.

#### 4.- CLÍNICA DE COMIENZO Y TIEMPO DE EVOLUCIÓN

##### Análisis Anova de una vía entre tiempo de evolución y clínica de comienzo.



Líneas perdidas 1

## Anova de una vía

### Resumen de hallazgos

R. cuadrado	0,182187
Adj. R. Cuadrado	0,110449
Error medio raíz cuadrada	8,575593
Media de respuesta	9,460317
Observaciones	63

### Análisis de la varianza

Fuente	DF	Sum de Media cuadrados	de F Razón cuadrados	Prob > F	
CLÍNICA COMIENZO	5	933,8253	186,765	2,5396	0,0383
Error	57	4191,8255	73,541		
C. Total	62	5125,6508			

### Media para Anova de una vía

Nivel	Número	Media	Error estándar	Inferior 95%	Superior 95%
HEMISF.	34	9,2941	1,4707	6,35	12,239
MEDULAR	3	13,0000	4,9511	3,09	22,914
N. ÓPTICO	15	8,7333	2,2142	4,30	13,167
OTROS	2	13,5000	6,0639	1,36	25,643
SD	3	23,0000	4,9511	13,09	32,914
TRONCO	6	2,3333	3,5010	-4,68	9,344

Error estándar utiliza una estimación conjunta del error de la varianza

### Medias y desviaciones estándar

Nivel	Número	Media	Desviación Estándar	Error media	est. Inferior 95%	Superior 95%
HEMISF.	34	9,2941	7,8529	1,347	6,6	12,03
MEDULAR	3	13,0000	15,7162	9,074	-26,0	52,04
N. ÓPTIC.	15	8,7333	5,6121	1,449	5,6	11,84
OTROS	2	13,5000	13,4350	9,500	-107,2	134,21
SD	3	23,0000	22,6053	13,051	-33,2	79,15
TRONCO	6	2,3333	1,9664	0,803	0,26974	4,40

De un total de 63 pacientes, se correlaciona la clínica de comienzo (cualitativa) con el tiempo de evolución (continua). Se expresa primero la gráfica y debajo las tablas con los resultados, con el análisis de la varianza para ANOVA de una vía y las medias y desviaciones estándar.

De los 34 pacientes que presentan una clínica de comienzo hemisférica, el tiempo de evolución medio es de 9,29 años, con un error estándar de 1,47, siendo la desviación estándar de 7,85 y el error estándar de la media de 1,34.

Con clínica de comienzo afectando a N. Óptico hay un total de 15 pacientes, con una media de tiempo de evolución de 8,73, presentando un error estándar de 2,21, una desviación estándar de 5,61 años y un error estándar de la media de 1,44.

Seis pacientes presentan una clínica de comienzo localizada en tronco del encéfalo y el tiempo medio de evolución es de 2,33 años, con un error estándar de 3,50 años, una desviación estándar de 1,96 y un error estándar de la media de 0,80 años.

Con clínica de comienzo medular, hay 3 pacientes, que presentan un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 13,00 años, presentando un error estándar de 4,95 años, una desviación estándar de 15,71 años y un error estándar de la media de 9,07 años.

Hay 3 pacientes con clínica de comienzo sin definir, que presentan un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 23,00 años, con un error

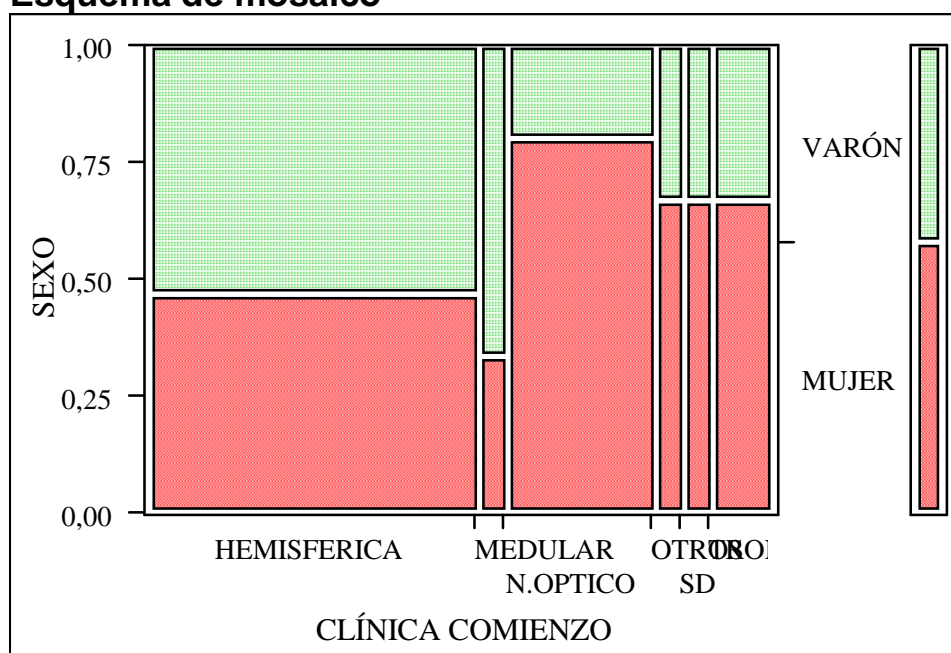
estándar de 4,95 años, una desviación estándar de 22,60 años y un error estándar de la media de 13,05 años.

Dos pacientes presentan una clínica de comienzo reflejada como Otros, con un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 13,50 años, presentando un error estándar de 6,06 años, una desviación estándar de 13,43 y un error estándar de la media de 9,50.

## **5.- CLÍNICA DE COMIENZO Y SEXO**



## Análisis de Contingencia de clínica de comienzo y sexo Esquema de mosaico



## Tabla de contingencia

### CLÍNICA DE COMIENZO Y SEXO

Contaje	MUJER	VARÓN	
Total %			
Col %			
Row %			
<b>HEMISFÉRICA</b>	16 25,00 43,24 47,06	18 28,12 66,67 52,94	34 53,12
<b>MEDULAR</b>	1 1,56 2,70 33,33	2 3,12 7,41 66,67	3 4,69
<b>N. ÓPTICO</b>	12 18,75 32,43 80,00	3 4,69 11,11 20,00	15 23,44
<b>OTROS</b>	2 3,12 5,41 66,67	1 1,56 3,70 33,33	3 4,69
<b>SD</b>	2	1	3

	3,12 5,41 66,67	1,56 3,70 33,33	4,69
<b>TRONCO</b>	4 6,25 10,81 66,67	2 3,12 7,41 33,33	6 9,38
	37 57,81	27 42,19	64

<b>Fuente</b>	<b>DF</b>	<b>-Log</b>	<b>R. cuadrado</b>
Modelo	5	3,015064	0,0692
Error	58	40,561896	
C. Total	63	43,576959	
N	64		

<b>Test</b>	<b>Chi-cuadrado</b>	<b>Prob&gt;Chi-cuadrado</b>
Razón probab.	6,030	0,3033
Pearson	5,762	0,3300

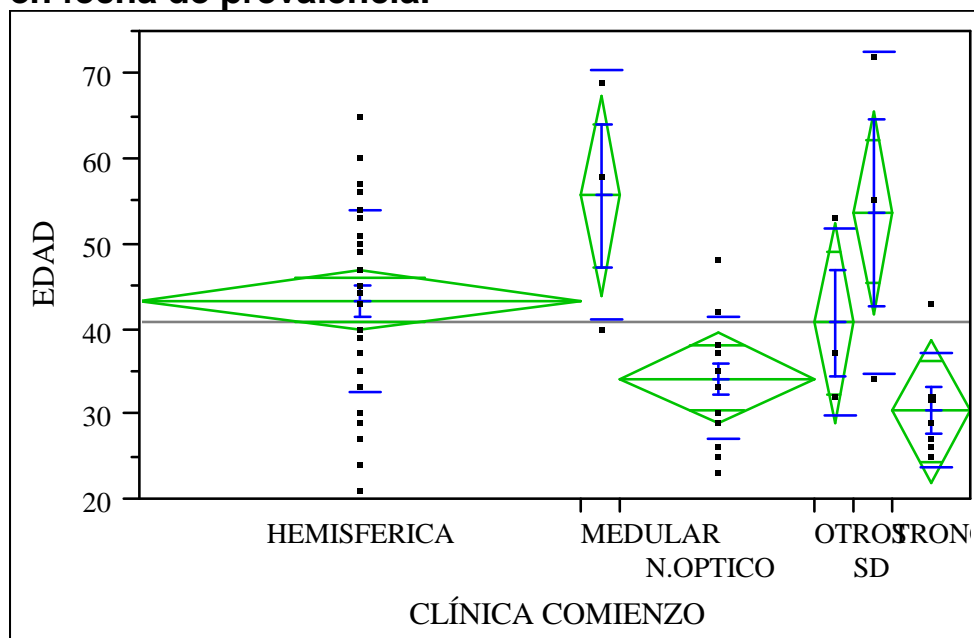
Alarma; un 20% de las celdas tienen un número menor de 5, detectado por Chi-cuadrado.

Se presenta el análisis de contingencia relacionando la clínica de comienzo (cualitativa) con el sexo (cualitativa). Se presenta en primer lugar el gráfico posteriormente la tabla de contingencia, utilizando el estadístico Chi-cuadrado y el coeficiente de correlación de Pearson. El número de pacientes es de 64.

Hay un total de 37 mujeres y 27 varones. Con clínica de comienzo hemisférica hay un total de 34 pacientes, 16 mujeres que representa el 47,06% y 18 varones con un 52,94%. Afectando al N. Óptico al inicio hay 15 pacientes, 12 mujeres con un 80%, y 3 varones que representan al 20%. Afectando al inicio a tronco, hay 6 pacientes, 4 mujeres, el 66,67% y 2 varones que suponen el 33,33%. Con clínica de inicio medular hay 3 pacientes, 1 mujer (33,33%) y 2 varones (66,67%). Con clínica de comienzo sin definir hay un total de 3 pacientes, 2 mujeres (66,67%) y un varón (33,33%). Con el diagnóstico al inicio de otros, hay 3 pacientes, 2 mujeres que supone el 66,67% y un varón que representa al 33,33%.

## 6.- CLÍNICA DE COMIENZO Y EDAD

Análisis Anova de una vía entre clínica de comienzo y edad en fecha de prevalencia.



### Anova de una vía Resumen de hallazgos

R. cuadrado	0,307361
Adj. R. Cuadrado	0,247651
Error medio raíz cuad.	10,25101
Media de respuesta	40,90625
Observaciones	64

### Análisis de la varianza

Fuente	DF	Sum. de Media cuadrad. cuadrados	F Razón	Prob > F
CLÍNICA COMIENZO	5	2704,6061	5,1475	0,0006
Error	58	6094,8314	105,083	
C. Total	63	8799,4375		

### Medias para Anova de una vía

Nivel	Número	Media	Error est.	Inferior 95%	Superior 95%
HEMISF.	34	43,3529	1,7580	39,834	46,872
MEDULAR	3	55,6667	5,9184	43,820	67,514
N. ÓPTICO	15	34,1333	2,6468	28,835	39,431

Nivel	Número	Media	Error est.	Inferior 95%	Superior 95%
OTROS	3	40,6667	5,9184	28,820	52,514
SD	3	53,6667	5,9184	41,820	65,514
TRONCO	6	30,3333	4,1850	21,956	38,710

Error estándar utiliza una estimación conjunta del error de la varianza.

### Medias y desviaciones estándar

Nivel	Número	Media	Desv. Est.	Error est. media	Inferior 95%	Superior 95%
HEMISF.	34	43,3529	10,6881	1,833	39,624	47,08
MEDULAR	3	55,6667	14,6401	8,452	19,299	92,03
N. ÓPTIC.	15	34,1333	7,1100	1,836	30,196	38,07
OTROS	3	40,6667	10,9697	6,333	13,417	67,92
SD	3	53,6667	19,0351	10,990	6,381	100,95
TRONCO	6	30,3333	6,6833	2,728	23,320	37,35

Se presenta la relación entre clínica de comienzo (cualitativa) y la edad (continua) de un total de 64 pacientes, apareciendo en primer lugar el gráfico y debajo los resultados reflejando el análisis de varianza para ANOVA de una vía, con sus medias y error estándar y posteriormente las medias y desviaciones estándar.

Con clínica de comienzo hemisférica hay un total de 34 pacientes con una edad media de 43,35 años y el error estándar de 1,75, siendo la desviación estándar de 10,68 y el error estándar de la media de 1,83.

Afectando al N. Optico hay un total de 15 pacientes, con una edad media de 34,13 años, presentando un error estándar de 2,64, una desviación estándar de 7,11 y un error estándar de la media de 1,83 años.

Con clínica de comienzo afectando a tronco, hay un total de 6 pacientes, con una media de edad de 30,33 años, presentando un error estándar de 4,18, una desviación estándar de 6,68 y un error estándar de la media de 2,72.

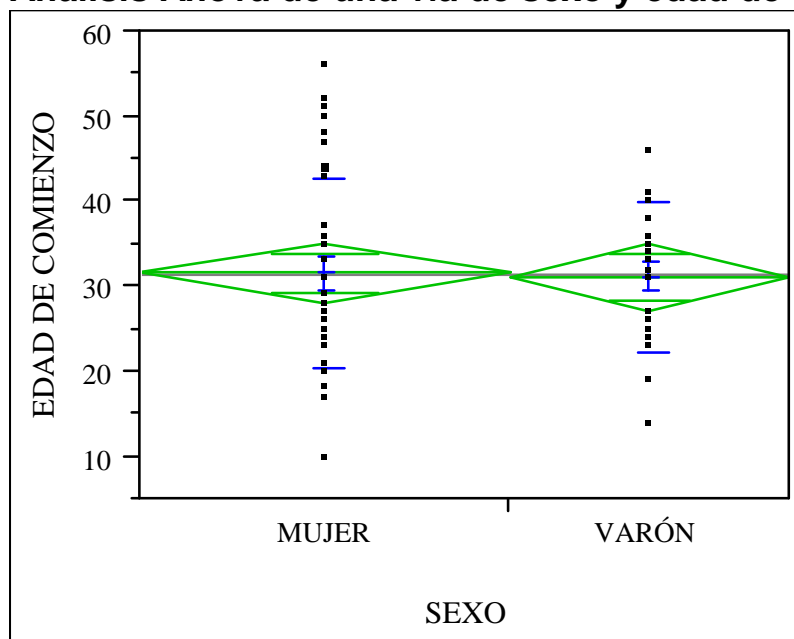
Con clínica de inicio medular hay un total de 3 pacientes, con una media de 55,66 años de edad, siendo el error estándar de 5,91, la desviación estándar de 14,64 y el error estándar de la media de 8,45.

Con clínica de comienzo sin definir hay un total de 3 pacientes, con una edad media de 53,66 años, mostrando un error estándar de 5,91, con desviación estándar de 19,03 y error estándar de la media de 10,99.

Con clínica de comienzo reflejada como Otros, hay un total de 3 pacientes, con una edad media de 40,66 años, un error estándar de 5,91, una desviación estándar de 10,96 y un error estándar de la media de 6,33.

## 7.- SEXO Y EDAD DE COMIENZO

## Análisis Anova de una vía de sexo y edad de comienzo



Líneas perdidas

1

### Anova de una vía Resumen de hallazgos

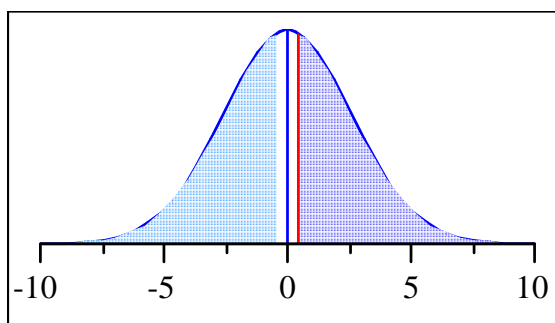
R. cuadrado	0,000481
Adj. R. cuadrado	-0,01591
Error medio de la raíz cuadrada	10,19393
Media de respuesta	31,25397
Observaciones	63

### T de student

MUJER-VARÓN

Asumiendo varianzas iguales

Diferencia	0,4444	t Razón	0,171253
Dif. estándar	Error 2,5952	DF	61
Superior CL	5,6340	Prob >  t	0,8646
Dif Inferior CL	-4,7451	Prob > t	0,4323
Confianza	0,95	Prob < t	0,5677



### Análisis de la varianza

Fuente	DF	Sum. de cuasad.	Media cuadra	F Razón	Prob > F
SEXO	1	3,0476	3,048	0,0293	0,8646
Error	61	6338,8889	103,916		
C. Total	62	6341,9365			

### Medias para Anova de una vía

Nivel	Número	Media	Error st.	Infer. 95%	Super. 95%
MUJER	36	31,4444	1,6990	28,047	34,842
VARÓN	27	31,0000	1,9618	27,077	34,923

Error estándar utiliza una estimación conjunta del error de la varianza.

### Medias y desviaciones estándar

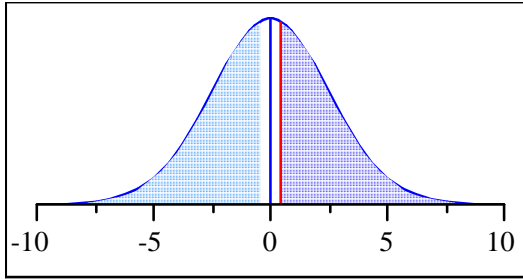
Nivel	Número	Media	Dev. est.	Error Media	Est. Inferior 95%	Superior 95%
Mujer	36	31,4444	11,1264	1,8544	27,680	35,209
Varón	27	31,0000	8,7837	1,6904	27,525	34,475

### T de student

MUJER-VARÓN

Asumiendo varianzas distintas

Diferencia	0,4444	t Razón	0,177122
Dif. Error est. superior	2,5093	DF	60,81041
CL Dif	5,4623	Prob >  t	0,8600
Inferior CL Dif	-4,5734	Prob > t	0,4300
Confianza	0,95	Prob < t	0,5700



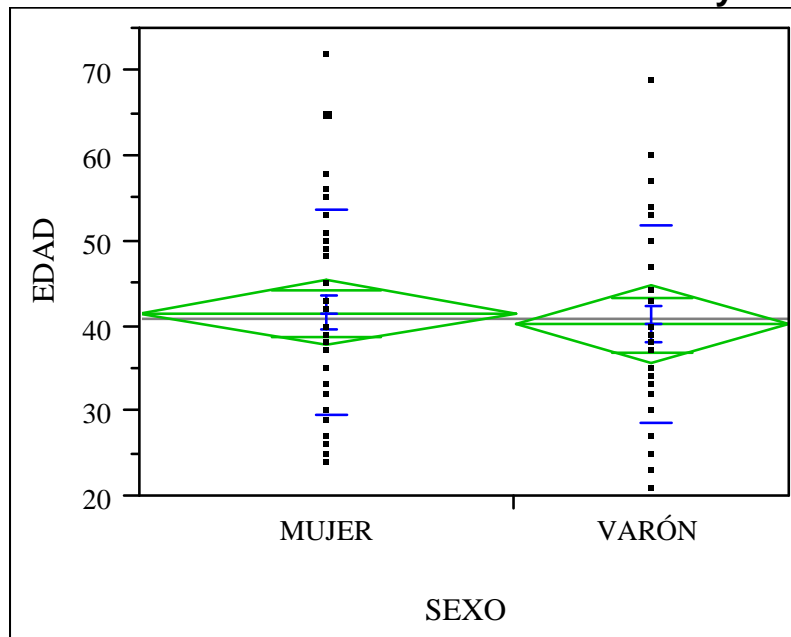
Se correlacionan el sexo (cualitativa) y la edad de comienzo (continua) de un total de 63 pacientes, de los cuales 36 corresponden al sexo femenino y 27 al masculino. Se representan las gráficas y los resultados, utilizando para comparación de medias la t de student y para el análisis de la varianza, Anova de una vía. Se representan posteriormente las tablas.

La diferencia de medias es de 0,444 a favor del sexo femenino, utilizando la t de student. Mediante el análisis de la varianza, utilizando el estadístico ANOVA de una vía, se obtiene una media para la mujer en la edad de comienzo de 31,444, siendo el error estándar de 1,69, la desviación estándar de 11,12 y el error estándar de la media de 1,85.

Para el sexo masculino, la media es de 31,00, con un error estándar de 1,96, desviación estándar de 8,78 y error estándar de la media de 1,69.

## 8.- EDAD Y SEXO

### Análisis de Anova de una vía entre edad y sexo



## Anova de una vía. Resumen de hallazgos.

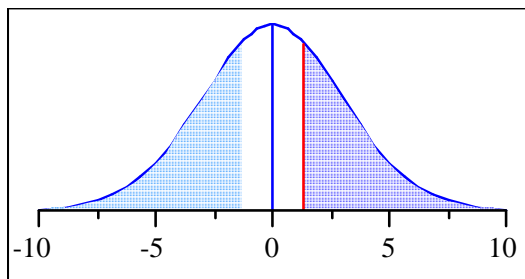
R. cuadrado	0,003356
Adj. R. cuadrado	-0,01272
Error medio raíz cuad.	11,89328
Media de respuesta	40,90625
Observaciones	64

### T student

MUJER-VARÓN

Asumiendo iguales varianzas

Diferencia	1,3754	t Razón	0,456891
Dif. Error estándar	3,0103	DF	62
Sup. CL Dif	7,3929	Prob >  t	0,6493
Infer. CL Dif	-4,6421	Prob > t	0,3247
Confianza	0,95	Prob < t	0,6753



### Análisis de la varianza

Fuente	DF	Sum. de cuadrad.	Media cuadra.	F Razón	Prob > F
SEXO	1	29,5276	29,528	0,2087	0,6493
Error	62	8769,9099	141,450		
C. Total	63	8799,4375			

### Medias para Anova de una vía

Nivel	Número	Media	Error st.	Infer. 95%	Super. 95%
MUJER	37	41,4865	1,9552	37,578	45,395
VARÓN	27	40,1111	2,2889	35,536	44,686

Error estándar utiliza una estimación conjunta del error de la varianza



### Medias y desviaciones estándar

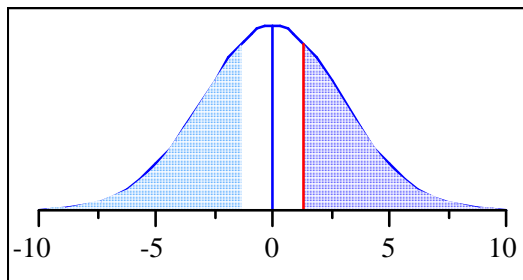
Nivel	Numero	Media	Desv. Est.	Error est.media	Infer. 95%	Super. 95%
MUJER	37	41,4865	12,1349	1,9950	37,440	45,532
VARÓN	27	40,1111	11,5503	2,2229	35,542	44,680

### T de student

MUJER-VARÓN

Asumiendo distintas varianzas

Diferencia	1,3754	t Razón	0,460483
Dif. Error estándar	2,9868	DF	57,71125
Super. CL Dif	7,3548	Prob >  t	0,6469
Infer. CL Dif	-4,6040	Prob > t	0,3234
Confianza	0,95	Prob < t	0,6766



Se analiza la correlación entre el sexo (cualitativo) y la edad (continua) de los pacientes cuando se registran los datos, de un total de 64 pacientes, 37 mujeres y 27 varones.

Se utilizan para el análisis de las medias el estadístico t de student y para la varianza la ANOVA de una vía.

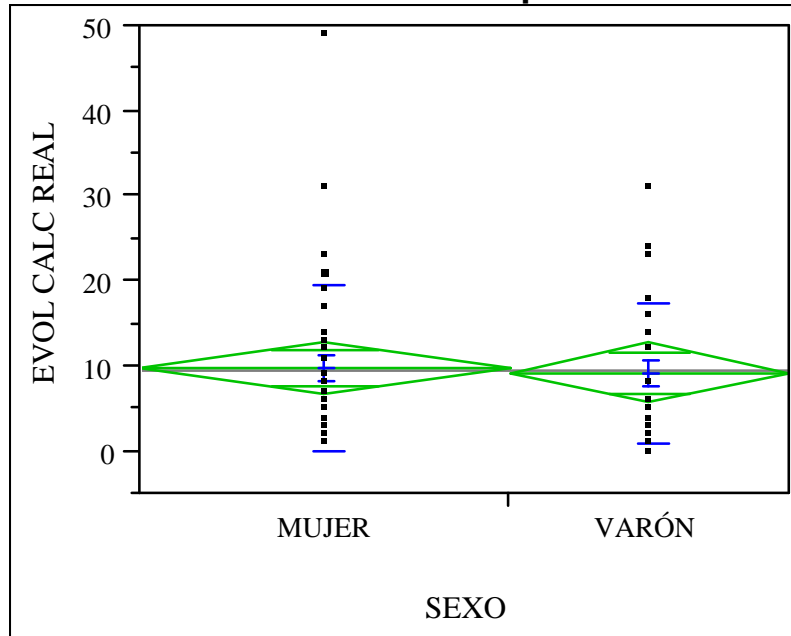
Se obtiene una diferencia en las medias a favor del sexo femenino de 1,37, utilizando la t de student.

Utilizando el análisis de la varianza, la media para el sexo femenino es de una edad al registro de los datos de 41,48 años, con un error estándar de 1,95, desviación estándar de 12,13 y un error estándar de la media de 1,99.

Para el sexo masculino, tenemos una edad de 40,11 años, con un error estándar de 2,28, desviación estándar de 11,55 y error estándar de la media de 2,22.

## 9.- SEXO Y TIEMPO DE EVOLUCION

### Análisis de una vía entre tiempo de evolución y sexo



Líneas perdidas

1

### Anova de una vía Resumen de hallazgos

R. cuadrado	0,001124
Adj. R. cuadrado	-0,01525
Error medio raíz cuad.	9,161474
Media de respuesta	9,460317
Observaciones	63

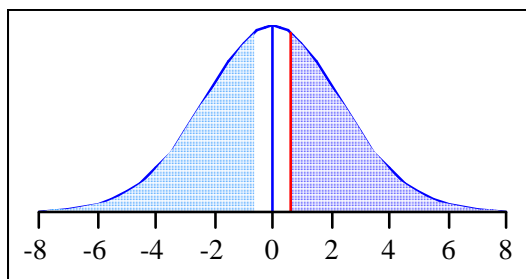
### T Student

MUJER-VARÓN

Asumiendo varianzas iguales

Diferencia	0,6111	t Razón	0,26201
Dif. Error estándar	2,3324	DF	61
Superior CL Dif	5,2750	Prob >  t	0,7942
Inf. CL Dif	-4,0528	Prob > t	0,3971

Confianza 0,95 Prob < t 0,6029



### Análisis de la varianza

Fuente	DF	Suma de cuadrados	de Media cuadrados	de F Razón	Prob > F
SEXO	1	5,7619	5,7619	0,0686	0,7942
Error	61	5119,8889	83,9326		
C. Total	62	5125,6508			

### Media para Anova de una vía

Nivel	Número	Media	Error estándar	Inferior 95%	Superior 95%
MUJER	36	9,72222	1,5269	6,6690	12,775
VARÓN	27	9,11111	1,7631	5,5855	12,637

Error estándar utiliza una estimación conjunta del error varianza.

### Medias y desviaciones estándar

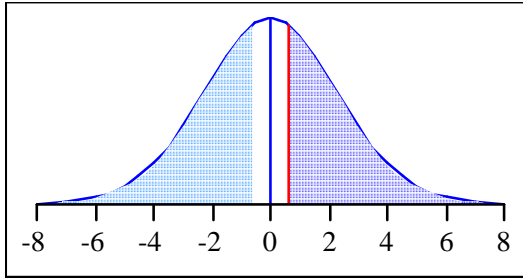
Nivel	Número	Media	Desv. Est	Error media	est. Inferir 95%	Superior 95%
MUJER	36	9,72222	9,72364	1,6206	6,4322	13,012
VARÓN	27	9,11111	8,34512	1,6060	5,8099	12,412

### T test

MUJER-VARÓN

Asumiendo varianzas distintas

Diferencia	0,6111	t Razón	0,267844
Error est. Dif	2,2816	DF	59,82687
Superior CL Dif	5,1752	Prob >  t	0,7897
Inferior CL Dif	-3,9530	Prob > t	0,3949
Confianza	0,95	Prob < t	0,6051



Se correlaciona el sexo (cualitativo) y el tiempo de evolución (continuo) de la enfermedad en un total de 63 pacientes, 36 mujeres y 27 varones. Se aprecian los gráficos y se utilizan para el análisis de las medias el estadístico t de student y para el análisis de las varianzas la ANOVA de una vía.

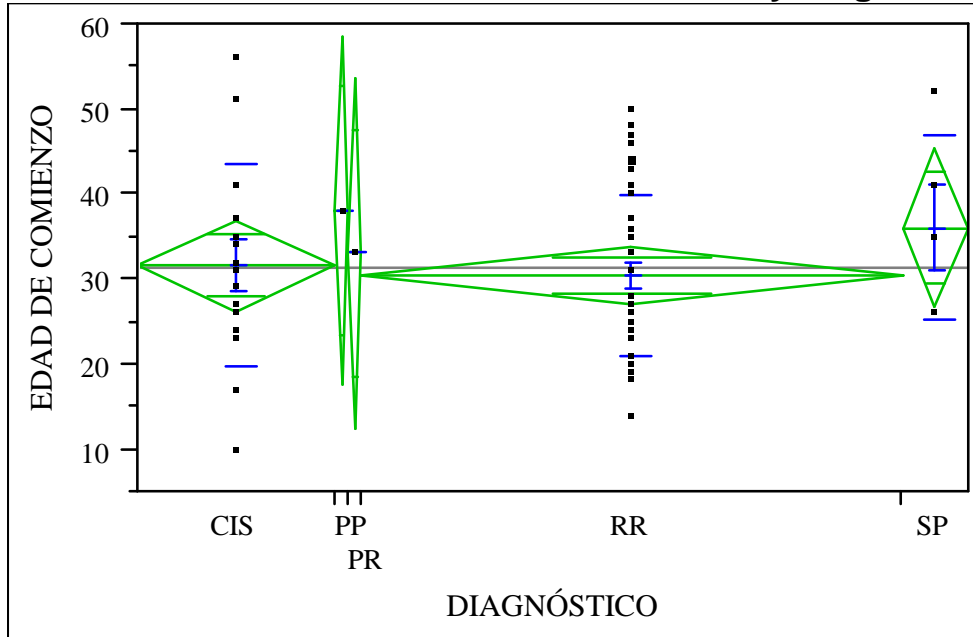
Se obtiene utilizando la t de student, una diferencia de medias de 0,611 años a favor del sexo femenino.

En el análisis de la varianza, utilizando ANOVA de una vía, se obtiene un tiempo medio de evolución en el sexo femenino de 9,72 años, con un error estándar de 1,52, una desviación estándar de 9,72 y un error estándar de la media de 1,62.

Para el sexo masculino, el tiempo medio de evolución es de 9,11 años, con un error estándar de 1,76 , desviación estándar de 8,34 y error estándar de la media 1,60.

## 10. DIAGNÓSTICO Y EDAD DE COMIENZO

## Análisis de una vía entre edad de comienzo y diagnóstico



Líneas perdidas

1

### Anova de una vía Resumen de hallazgos

R. cuadrado	0,030699
Adj R. cuadrado	-0,03615
Error med. raíz cuasad.	10,295
Media de respuesta	31,25397
Observaciones	63

### Análisis de la varianza

Fuente	DF	Suma de cuadra.	Media cuadr.	F Razón	Prob > F
DIAGNÓSTICO	4	194,6910	48,673	0,4592	0,7653
Error	58	6147,2455	105,987		
C. Total	62	6341,9365			

### Medias para Anova de una vía

Nivel	Número	Media	Error est	inferior 95%	Superior 95%
CIS	15	31,5333	2,658	26,212	36,854
PP	1	38,0000	10,295	17,392	58,608
PR	1	33,0000	10,295	12,392	53,608
RR	41	30,3659	1,608	27,147	33,584
SP	5	36,0000	4,604	26,784	45,216

Error estándar utiliza una estimación conjunta del error varianza.

### Medias y desviaciones estándar

Nivel	Número	Media	Des. est.	Error Estándar media	Inferior 95%	Superior 95%
CIS	15	31,5333	11,8856	3,0688	24,951	38,115
PP	1	38,0000	,	,	,	,
PR	1	33,0000	,	,	,	,
RR	41	30,3659	9,6014	1,4995	27,335	33,396
SP	5	36,0000	10,9772	4,9092	22,370	49,630

Se analiza la edad de comienzo de la enfermedad (continua) por el diagnóstico (cualitativa) que presentan un total de 63 pacientes. Se aprecian los gráficos y el análisis de la varianza con las medias utilizando la ANOVA de una vía y la media y desviaciones estándar.

Los pacientes que presentan el diagnóstico de EM R-R, que son un total de 41, presentan una media de edad de comienzo de 30,36 años, con un error estándar de 1,60, desviación estándar 9,60 y error estándar de la media de 1,49.

Los 15 pacientes que presentan un CIS (síndrome clínico aislado), presentan una media de edad de comienzo de 31,53 años, con error estándar de 2,65, desviación estándar de 11,88 y con un error estándar de la media de 3,06.

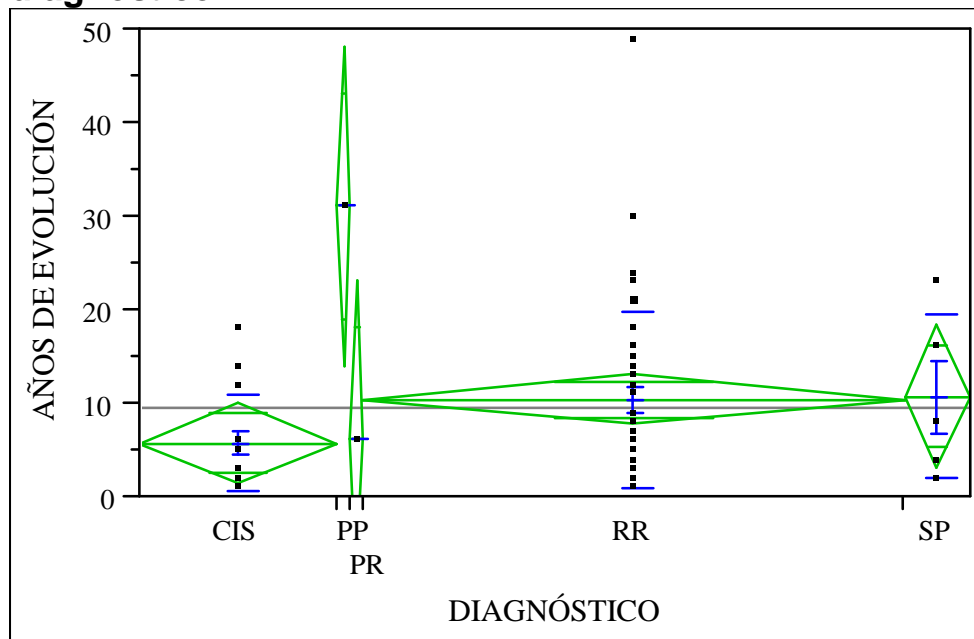
Los 5 pacientes que presentan el diagnóstico de SP (secundariamente progresiva), presentan una edad media al inicio de 36,00 años, con un error estándar de 4,60, desviación estándar de 10,97 y error estándar de la media de 4,90.

El paciente que presenta el diagnóstico de PP (primaria progresiva), presenta una edad media al inicio de 38 años, con un error estándar de 10,29.

El paciente que presenta el diagnóstico de PR (primaria recurrente), tiene una edad media al inicio de 33 años, con un error estándar de 10,29.

## 11.- DIAGNÓSTICO Y AÑOS DE EVOLUCIÓN

Análisis Anova de una vía entre años de evolución y diagnóstico.



Filas perdidas

1

Anova de una vía

Resumen de pruebas.

R. cuadrada	0,14679
Adj. R. Cuadrada	0,087948
Error medio raíz cuad.	8,54341
Media de respuestas	9,492063
Observaciones	63

### Análisis de la varianza

Fuente	DF	Suma de cuad.	Media cuad.	F Razón	Prob > F
DIAGNÓST.	4	728,3346	182,084	2,4946	0,0526
Error	58	4233,4114	72,990		
C. Total	62	4961,7460			

### Media para Anova de una vía

Nivel	Número	Media	Error Est.	Inferior 95%	Superior 95%
CIS	15	5,6667	2,2059	1,25	10,082
PP	1	31,0000	8,5434	13,90	48,101
PR	1	6,0000	8,5434	-11,10	23,101
RR	41	10,3171	1,3343	7,65	12,988
SP	5	10,6000	3,8207	2,95	18,248

Error estándar usa una estimación del error de la varianza.

### **Medias y desviaciones estándar**

<b>Nivel</b>	<b>Número</b>	<b>media</b>	<b>Desv. estándar.</b>	<b>Error Estandar Media</b>	<b>Inferior 95%</b>	<b>Superior 95%</b>
CIS	15	5,6667	5,08031	1,3117	2,853	8,480
PP	1	31,0000	,	,	,	,
PR	1	6,0000	,	,	,	,
RR	41	10,3171	9,44044	1,4743	7,337	13,297
SP	5	10,6000	8,76356	3,9192	-0,281	21,481

Se correlacionan el diagnóstico (cualitativa) con los años de evolución (continua) de un total de 63 pacientes, apareciendo en primer lugar la gráfica ANOVA de una vía y posteriormente los resultados para el análisis de la varianza, y medias y desviaciones estándar.

Para la EM RR, hay un total de 41 pacientes, que presentan una media de años de evolución de 10,31 años, con un error estándar de 1,33, una desviación estándar de 9,44 y un error estándar de la media de 1,47.

Los 15 pacientes con Síndrome Clínico Aislado (CIS), presentan una media de tiempo de evolución de 5,66 años, con un error estándar de 2,20, una desviación estándar de 5,08 y un error estándar de la media de 1,31.

Los 5 pacientes que presentan EM SP, presentan un tiempo medio de evolución de 10,60 años, con un error estándar de 3,82, una desviación estándar de 8,76 y un error estándar de la media de 3,91.

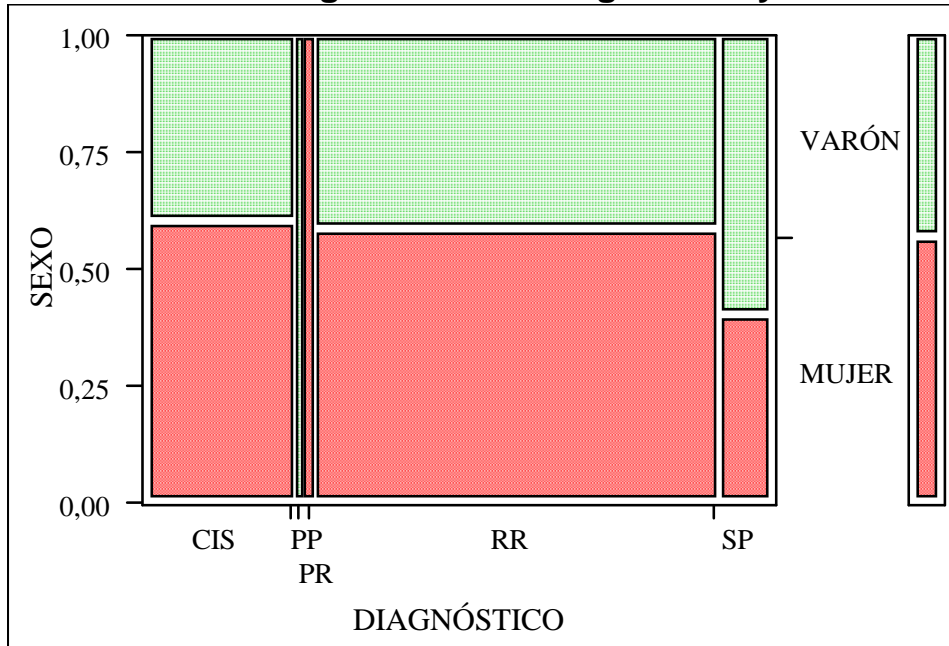
El paciente que presenta una EM PP, tiene un tiempo medio de evolución de 31,00 años, con un error estándar de 8,54.

El paciente que presenta una EM PR, tiene un tiempo medio de evolución de 6,00 años, con un error estándar de 8,54.



## 12.- DIAGNOSTICO Y SEXO

### Análisis de contingencia entre diagnóstico y sexo.



Cont. Total % Col % Row %	MUJER	VARÓN	
<b>CIS</b>	9 14,29 25,00 60,00	6 9,52 22,22 40,00	15 23,81
<b>PP</b>	0 0,00 0,00 0,00	1 1,59 3,70 100,00	1 1,59
<b>PR</b>	1 1,59 2,78 100,00	0 0,00 0,00 0,00	1 1,59
<b>RR</b>	24 38,10 66,67 58,54	17 26,98 62,96 41,46	41 65,08
<b>SP</b>	2 3,17 5,56 40,00	3 4,76 11,11 60,00	5 7,94
	36 57,14	27 42,86	63

## Tests

Fuente	DF	-Log	R. cuadrado (U)
Modelo	4	1,744441	0,0405
Error	58	41,278769	
C. Total	62	43,023211	
N	63		

Test	Chi-cuadrado	Prob>ChiCu
Razón Probab.	3,489	0,4796
Pearson	2,766	0,5977

Alarma: 20% de las celdas han experimentado un recuento menor de 5, por método de la Chi-cuadrado.

Se presenta el análisis de contingencia relacionando el sexo (cualitativa) con el diagnóstico (cualitativa) de un total de 63 pacientes, 36 mujeres (57,14%) y 27 varones (42,86%). Se presenta posteriormente la tabla de contingencia y los resultados del estadístico utilizado, la Chi-cuadrado.

Con el diagnóstico de EM RR, hay 41 pacientes, de los cuales hay 24 mujeres y 17 hombres. Con CIS (síndrome clínico aislado), hay 9 mujeres y 6 varones de un total de 15 pacientes. Con EM SP hay 5 pacientes, 2 mujeres y tres varones. Hay un paciente varón con EM PP y una paciente mujer con el diagnóstico de EM PR.

## **g. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS**

En patologías como la EM, con pocos pacientes nuevos cada año, la incidencia (102) es de poco valor como dato puntual, ya que puede variar significativamente de un año a otro, prefiriéndose como medida general el dato de la prevalencia (103, 104, 105 y 106), ya que refleja mejor el impacto de la enfermedad en la población y es más útil para planificar recursos. Sin embargo, los cambios en la incidencia se consideran un mejor marcador que la prevalencia para detectar factores que contribuyan en la etiología de la EM.

Hay que tener en cuenta que la población de Lanzarote es una población dinámica, es decir, que su tamaño puede aumentar (entrada de pacientes y aumentos de la población), y disminuir (porque abandonan el estudio, por fallecimientos o bien dejan de constituir población de derecho). Este dinamismo lo cumple la población de la isla de Lanzarote pero en la fecha de prevalencia (31 de diciembre de 2004) se trata de una población estable y es de 127.218 habitantes.

Se analizan los resultados de un estudio hospitalario consistente en la recogida de casos con el diagnóstico de Esclerosis Múltiple y Síndrome Desmielinizante Aislado que, desde el 1 de enero de 2002 hasta el 31 de diciembre de 2004, han sido vistos en consultas externas de neurología, hospitalización, o en el hospital de día del Hospital General de Lanzarote, así como aquellos que históricamente se han valorado en la Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital Universitario Dr. Negrín de Las Palmas (hospital de referencia del Hospital General de Lanzarote).

Posteriormente, una vez seleccionados los casos, se hace un análisis retrospectivo de las historias clínicas, recogiendo los datos, expresados en apartados anteriores, con el objeto de analizar los objetivos primarios, es decir, la incidencia y prevalencia en el área de salud de Lanzarote y sus variaciones en los últimos años, así como los datos que constituyen los objetivos secundarios que no son otros que conocer las características de la enfermedad en la población con EM en la isla de Lanzarote.

Nuestro estudio es una combinación de estudios A y B, es decir que los casos son llevados personalmente por el investigador y otros casos se basan en la información recogida de informes, remitidas por el neurólogo del hospital de referencia y que son analizados posteriormente por el neurólogo del Hospital de Lanzarote.

La muestra que se obtiene se basa en un estudio hospitalario, es decir, no comunitario, por lo que podemos estar ante un sesgo de selección (107), ya que aquellos pacientes que se encuentran bien y estabilizados, así como aquellos que se encuentran en fases avanzadas de la enfermedad, pueden no buscar atención neurológica y obtenerse una infravaloración de la muestra obtenida. Sin embargo, este posible sesgo es minimizado ya que el Hospital General de Lanzarote es el único hospital de la isla donde está la asistencia neurológica, los médicos de familia de las zonas básicas de salud han remitido a consultas externas de neurología aquellos pacientes con los

diagnósticos expresados arriba y se nos han remitido los pacientes o bien los datos de dichos pacientes de la Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital de referencia. Algunos pacientes han visitado la Unidad de EM de Tenerife, pero estos pacientes han pasado por la Consulta de Neurología del Hospital General de Lanzarote.

Se obtienen dos listados, el que sale de la Consulta de Neurología del Hospital de Lanzarote, a la que llegan los pacientes remitidos por los médicos de familia de los siete Centros de Salud de la isla, de los servicios de M. Interna y Rehabilitación, del Hospital de Lanzarote, del Centro de Resonancia de San Roque, y algunos que han pasado por la Unidad de EM de Tenerife, y aquel otro generado por los pacientes vistos en el Hospital de referencia. Dado que existen dos listados, se utiliza el método captura-recaptura para evitar omisiones y duplicaciones de pacientes. El primer listado son 51 pacientes y el segundo 13 (siendo mayor de 13 el número de pacientes de este listado, pero al compararlos se obtienen, dado que hay enfermos en común en las dos listas, un total de 13 pacientes).

El resultado de la muestra es de 64 pacientes, todos residentes en la isla en la fecha de prevalencia, de los que 57 son de nacionalidad española. No hay registrada ninguna mortalidad, tras consultar el registro de mortalidad del Hospital General de Lanzarote, el Registro Civil de la isla, consultando los certificados de defunción y los datos de la Unidad de Esclerosis Múltiple del hospital de referencia, en los que no hay constancia de ningún fallecimiento con esta enfermedad de los pacientes del área de salud de Lanzarote, en el período de estudio.

En fecha de prevalencia, aproximadamente una cuarta parte de la población de derecho es inmigrante. De la muestra de 64 pacientes, 7 son de nacionalidad no española, dos británicos, dos germanos, un suizo y un francés, no conociéndose la nacionalidad de uno de ellos ya que no está reflejada en la historia clínica.

Pasamos a analizar los datos de los objetivos primarios y secundarios para posteriormente realizar un análisis comparativo de nuestros datos obtenidos con los de otras áreas, en concreto con el estudio de prevalencia previo en Lanzarote de García Fernández y colaboradores, el trabajo en Las Palmas de Aladro y colaboradores, el de Hernández Pérez en la isla de La Palma, que en estructura sanitaria es bastante parecida a Lanzarote y de otras áreas como pueden ser las reflejadas en los distintos estudios italianos existentes en la literatura, la revisión que realiza Mallada sobre los estudios epidemiológicos realizados en España hasta la fecha, con una mención al trabajo de O. Fernández en Vélez-Málaga (referencia 79), que junto al de Osona y Gijón suponen un punto de inflexión en 1994 en los estudios epidemiológicos realizados en España hasta ese momento. Al final, se hace referencia al trabajo de Pugliatti publicado en Julio de 2006 que trata sobre epidemiología de la EM en Europa. Con respecto a los objetivos secundarios se analizan para ver las características de nuestra población con EM. El último punto trata sobre unos apuntes por si realmente está aumentando la incidencia de la enfermedad.

## OBJETIVOS PRIMARIOS

Son el análisis de la incidencia y prevalencia y sus variaciones en los últimos años. Para ello se tienen en cuenta un total de 64 pacientes, perdiéndose en el seguimiento 4 pacientes, 3 del hospital de referencia y 1 en el de Lanzarote, que dejan de acudir a consulta. No se ha obtenido mortalidad en la muestra.

Se obtiene tal como se refleja en las gráficas y en tablas una prevalencia de período a 31 de diciembre de 2004 con una población de 127.218 habitantes, de 47,1 [IC (95%), 35,22-59,09].

Se aprecian en las tablas y en gráficas los resultados de la prevalencia de período empezando en 1955. La población sobre la que se calcula es la de 1 de enero de final de cada quinquenio. Partimos de una prevalencia de 7,7 [IC (95%), -7,44-22,97], en el quinquenio 1955-9, que se mantiene en el lustro siguiente, para disminuir en los tres quinquenios posteriores. Desde el quinquenio que empieza en 1980, se obtiene una prevalencia de período de 14,1 [IC (95%), 4,33-23,90], de 17,5 [IC (95%), 8,01-27,11] en el correspondiente a 1985-9, 33,1 [IC (95%), 19,88-46,40] en 1990-4, 38,4 [IC (95%), 26,03-50,79] en el lustro correspondiente a 1995-9, y el mayor incremento que se obtiene es en el período 2000-4, con 47,1 por 100.000 habitantes, [IC (95%), 35,22-59,094]. En este quinquenio se incluyen un total de 23 casos, algo menos de la mitad de casos prevalentes que en todos los quinquenios anteriores.

La prevalencia media, en los tres últimos lustros se mantiene por encima de 30 por 100.000 habitantes. Si tenemos en cuenta los límites superiores de los intervalos de confianza, en los tres últimos lustros la prevalencia media se mantiene por encima de 46,4 por 100.000 habitantes. Es importante tener en cuenta que dada la pérdida en el seguimiento de alguno de los pacientes con EM, y el retraso en el diagnóstico después del primer brote, que según estudios españoles (Arbizu), es de al menos 2 años, ya que hasta hace 10 años podía ser de al menos 5, probablemente es más razonable pensar que estamos un 20% por debajo del valor real de prevalencia y, por tanto, muy cerca de 50 por 100.000 habitantes.

Con respecto a la incidencia media, vamos observando, tal como se refleja en las tablas y en las gráficas, un incremento desde 1955 hasta 2004, pero que no es constante y muestra oscilaciones. Para ella tenemos en cuenta la población media del quinquenio. Partimos de una incidencia en 1955-9 de 0,2 [IC (95%), 0,00-3,78], para ser inexistente en los diez años siguientes, de 0,4 [IC (95%), 0,00-2,88] en el lustro 1970-4, inexistente en el siguiente, de 1,0 [IC (95%), 0,22-3,45] en el 1980-4, se mantiene en el siguiente, 2,2 [IC (95%), 1,27-4,94] en el lustro correspondiente a 1990-4, 2,7 [IC (95%), 1,39-4,70] en el siguiente, y en el correspondiente al último quinquenio 2000-4 corresponde a 4,2 [IC (95%), 2,94-6,50] por 100.000 habitantes. Es de destacar, que la incidencia media en los tres últimos lustros se mantiene por encima de 2,2, y si tenemos en cuenta el límite superior de los IC en los tres últimos lustros, se mantiene por encima de 4,6 por 100.000 habitantes. Se incluyen en el último quinquenio un total de 14 casos de incidencia.

En nuestro estudio no se recoge el dato de tiempo hasta el diagnóstico desde el inicio de los síntomas, que se conoce como período de latencia hasta el diagnóstico. Esto puede determinar que se pierdan casos para prevalencia y los resultados obtenidos estén infravalorados, pero dado que aseguramos un número con el diagnóstico de la enfermedad, podemos decir que por lo menos estos datos nos muestran la prevalencia mínima pero segura, aunque probablemente sea superior como hemos señalado ya y que puede estar cerca de 50 casos por 100.000 habitantes.

En este estudio se aprecia un aumento progresivo y con mayor intensidad, tanto en la prevalencia de período, como en la incidencia media, sobre todo desde 1990 y máximo en el período 2000-2004. El trabajo previo de García Fernández publicado en *Neurology* en 1989 (108), demostró una prevalencia de 15 casos por 100.000 habitantes, sobre una población de 60.000 habitantes, sin datos sobre la incidencia. En dicho estudio se recogen 9 casos, de los cuales 6 eran definitivos y 3 probables, utilizando los criterios de Poser a fecha de prevalencia de 21 de diciembre de 1987. En nuestro estudio, que al igual que el de García Fernández es hospitalario, no comunitario, en el período correspondiente al quinquenio 1985-9 obtenemos 5 casos incidentes en dicho período y 13 prevalentes en dicho quinquenio. Si utilizamos incidencia media de dicho quinquenio, es decir con una población media de dicho lustro de 65.148 habitantes, obtenemos una incidencia media de 1,0 [IC (95%), 0,18-2,88]. La prevalencia de período se hace con una población al final de dicho quinquenio de 74.007 (1 de enero de 1990) y es de 17,5 [IC (95%), 8,01-27,11]. Es decir obtenemos datos de incidencia media del quinquenio y prevalencia de dicho período superiores, obtenidos de forma retrospectiva. Este dato es muy importante porque indica la posibilidad de recuperar pacientes que no se incluyeron en su momento pero que sí deberían haberse incluido, por lo que sin duda esta es una de las razones de la baja prevalencia de los primeros estudios y del hecho de que la repetición de los mismos en la misma área geográfica presente en general un aumento de estas cifras, tal como se refleja en el trabajo de Miró en Cantabria que obtiene en 1984 una prevalencia de 5,6 y en 1989 de 15,6 por 100.000 habitantes; O. Fernández en Málaga, en 1986 obtiene una prevalencia de 10,9 y en Vélez-Málaga, en 1994, de 53 por 100.000 habitantes; en Alcoi, Martín, en 1988, obtiene 17; Ribera, en 1992, 27,6 y Mallada, en el 2000, 41,2 por 100.000 habitantes; Uría, en Gijón, en 1991, 23,3 y en 1997, 65 por 100.000 habitantes, obteniéndose aumentos de prevalencia al repetir los estudios también en Italia, principalmente en Cerdeña y Sicilia.

Mallada Franchin determina que a partir de 1994, a raíz de los trabajos de Vélez-Málaga, Osona y Gijón, los trabajos epidemiológicos sobre incidencia y prevalencia de la enfermedad, se realizan sobre poblaciones más pequeñas, con mejor cobertura sanitaria y mejor metodología de estudio, situando a España en zona de "riesgo medio de Kurtzke" con respecto a la prevalencia que varía entre 50-100 casos por 100.000 habitantes, y siendo la incidencia variable entre 0,7-3,5 casos por 100.000 habitantes, y determinando que al repetir los estudios en las mismas zonas se obtiene un

aumento de la incidencia y prevalencia tal como se refleja previamente en los estudios italianos.

Nuestros datos determinan una incidencia media en el último quinquenio de 4,2 [IC (95%), 2,94-6,50], es decir más elevada que la que determina Mallada por término medio para España, y con una incidencia media en los tres últimos lustros por encima de 2 y, si tenemos en cuenta el límite superior de los IC en los tres últimos lustros, por encima de 4,6 por 100.000 habitantes, una prevalencia de período de 47,1 [IC (95%), 35,22-59,09], una prevalencia media por encima de 33,1 y en los tres últimos quinquenios si se tienen en cuenta los límites superiores de los IC superiores a 46,4, que la sitúa prácticamente en el límite inferior de zona de riesgo medio de Kurtzke. Este claro aumento de la prevalencia de período y de la incidencia media, máxime en el quinquenio de 2000-2004, en la isla de Lanzarote, de la Esclerosis Múltiple, creemos que es debido a los siguientes factores:

- A un aumento de la población de la isla, más acusado a partir de 1995.
- A que más del 50% de la población de Lanzarote se encuentra situada entre los 25 y 49 años, que es la etapa de mayor riesgo para desarrollar la enfermedad clínicamente.
- A una mejoría de la metodología diagnóstica de la enfermedad, especialmente desde la introducción de la resonancia magnética a partir de los 90.
- A una mejor cobertura sanitaria en la isla de Lanzarote.
- A un mayor conocimiento de la enfermedad por parte de la población que coincide con una mejor situación socioeconómica de la isla.
- A que el mayor aumento que se observa en la incidencia y prevalencia tiene lugar en el período 2000-2004, que coincide con la existencia de neurólogo en la isla, que conoce, diagnostica y trata mejor esta enfermedad.
- A que la población inmigrante, que supone una cuarta parte de la población de derecho, y es en su mayoría colombiana, no influye en nuestros datos de incidencia y prevalencia, ya que de nuestra muestra (de la que se desconoce la nacionalidad en un caso, ya que, no está reflejada en la historia clínica), siete son de nacionalidad no española, de procedencia centroeuropea y nórdica.

## OBJETIVOS SECUNDARIOS

El análisis de los datos obtenidos respecto a los objetivos secundarios, cuya finalidad es conocer las características de la población con EM en la isla de Lanzarote revela lo siguiente:

La edad de nuestros pacientes es de 40,9 años como media, en la fecha de prevalencia, variando de 21 a 72 años, con una desviación estándar de 11,81.

Hay un predominio del sexo femenino, 37 mujeres y 27 varones, que determina una proporción de 1,3: 1 a favor del sexo femenino.

Son todos residentes en la isla en fecha de prevalencia y de la muestra de 64, 57 son de nacionalidad española, 2 británicos, 2 alemanes, 1 suizo, 1 francés y uno que no se sabe su nacionalidad ya que no está reflejada en la historia.

La edad de comienzo de la enfermedad de nuestra muestra es de 31,25 años con una desviación estándar de 10,11. El dato de que la edad de comienzo sea algo más elevada que la de otras series, está sin duda relacionado con el hecho de que en este estudio, al pretender buscar casos claramente diagnosticados, no ha tenido en cuenta el inicio de la enfermedad hasta el diagnóstico, por lo que la edad media de comienzo es sin duda menor.

Con respecto a la clínica de comienzo, en más de la mitad de los pacientes es hemisférica representando un porcentaje del 53%, afectando al N. Óptico un 23%, tronco un 9,3%, y un 4,6% tiene un inicio medular, sin definir u otros.

El diagnóstico que presentan nuestros pacientes es de EM remitente-recurrente en 42 casos, 15 presentan Síndrome Neurológico Aislado, EM SP un total de 5 pacientes, 1 con EM PP y 1 con PR.

El tiempo de evolución de la enfermedad hasta fecha de prevalencia en nuestros pacientes es por término medio 9,46 años con una desviación estándar de 9,09.

El número de brotes registrados en las historias clínicas es por término medio 2,8, siendo la desviación estándar de 2,62.

Con respecto a la carga lesional en la RMN de cráneo, todos los pacientes la tienen realizada, aunque dos pacientes tienen el resultado pendiente, presentando más de la mitad más de 9 placas en la RMN que corresponde a un porcentaje de 53%, presentando un 35%, menos de 9 placas.

La RMN medular la tienen realizada tan solo 10 pacientes de los 64 de la muestra, siendo patológica, es decir presentando placa medular 4 pacientes que supone un porcentaje del 6,2%.

El LCR lo tienen realizado 51 pacientes, no estando realizado en 13 pacientes. Dicho líquido es patológico en 24 de los 51 pacientes, normal en 21 pacientes, y con el resultado pendiente en 6.

Los PEV, se han realizado en 52 pacientes, en uno de ellos está pendiente el resultado, en 24 es normal y en 27 es patológico, que supone el 42,18% de la muestra.



La escala EDSS está realizada en 63 pacientes, mostrando una media en dicha escala de 2,04, con una desviación estándar de 2,01, variando de 0 a 7.

El índice ambulatorio de Hauser, está realizado en 59 pacientes, presentando una media de 1,11, con desviación estándar de 1,96, variando de 0 a 8.

Con respecto al tratamiento inmunomodulador, sobre 59 pacientes, no realizan tratamiento 29 pacientes, es decir el 49%, con interferon beta-1a subcutáneo el 18,6%, beta-1b 16,9%, beta-1a intramuscular 6,7%, acetato de glatirámero el 6,7% y con metotrexate el 1,6%.

En nuestro estudio no se recoge el dato del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, es decir, la latencia diagnóstica.

En resumen podemos decir que, por término medio, de nuestra muestra en fecha de prevalencia se desprende lo siguiente:

- Los pacientes tienen una edad en torno a 40 años.
- Hay un predominio femenino en la muestra (1,3:1).
- La gran mayoría son de nacionalidad española.
- La edad de comienzo tiene lugar al inicio de la cuarta década.
- La clínica de inicio es hemisférica, siendo importante el número de casos que debutan con afectación del nervio óptico.
- El diagnóstico que presentan es el de EM R-R con un porcentaje elevado de Síndromes Neurológicos Aislados.
- El tiempo de evolución es de alrededor de diez años.
- El número de brotes que presentan es de tres por término medio.
- Más de la mitad de los pacientes tiene más de nueve placas en la RMN de cráneo.
- No tienen realizada RMN medular la mayoría.
- Tienen análisis de líquido cefalorraquídeo patológico aproximadamente la mitad de los que lo tienen analizado. Esta prueba se realiza en dos tercios de la muestra.
- Los PEV están afectados en el 42,18% de nuestros pacientes.
- Una EDSS de dos.
- El índice ambulatorio de Hauser es de 1.
- Presentan poca incapacidad en las escalas utilizadas.
- La mitad de los pacientes no realiza tratamiento inmunomodulador la mitad, y cuando lo hacen preferiblemente con interferón subcutáneo a dosis altas.

Al analizar las correlaciones entre las distintas variables obtenemos los siguientes resultados:

Con respecto a la clínica de comienzo, la mayoría es de debut hemisférica y presentan un diagnóstico de EM R-R, siendo mucho menor los que tienen el diagnóstico de SCA o SP. Si la clínica de comienzo es con afección de nervio óptico, es mayor el número de SCA aunque predomina el diagnóstico de EM R-R. La proporción de SCA es mayor si el comienzo es medular o de tronco.

Aquellos pacientes que presentan clínica de comienzo medular o sin definir, presentan valores más elevados en la escala EDSS que los que tienen un comienzo hemisférico.

Los pacientes con clínica de comienzo medular, presentan una edad de comienzo más alta que los que la presentan de inicio hemisférica, y la menor edad de inicio se aprecia en los que debutan con afectación de nervio óptico. Presentan mayor tiempo de evolución de la enfermedad los de clínica de comienzo sin definir, seguidos por los de comienzo otros o medular, presentando menos tiempo de evolución los que debutan con tronco y a nivel intermedio los que debutan con afectación de nervio óptico o hemisférica.

Hay un predominio de varones que debutan con clínica hemisférica, siendo muy claro el predominio femenino en el debut de nervio óptico. Predomina el sexo masculino en el debut medular, predominando el sexo femenino en el resto de clínica de comienzo.

Los que tienen clínica de comienzo medular o sin definir presentan una edad más alta, siendo intermedia los que presentan inicio hemisférico y edad más baja los que presentan un debut de tronco o afectando a nervio óptico.

En resumen podemos decir que al relacionar la clínica de comienzo con otras variables obtenemos lo siguiente:

- Predominio de EM RR si la clínica de debut es hemisférica, aumentando la proporción de SCA si el inicio es medular o de tronco.
- Valores más altos en la escala EDSS si el comienzo es medular.
- Menor tiempo de evolución de la enfermedad en los pacientes con inicio de la clínica en tronco y mayor en los de inicio medular o sin definir.
- Predominio del sexo masculino en el debut hemisférico o medular y el femenino en el resto, siendo muy claro este predominio en el debut afectando a nervio óptico.
- Tienen mayor edad los que debutan con clínica medular y menor los de debut en nervio óptico o tronco.

Al relacionar sexo con otras variables obtenemos los siguientes resultados:

- La edad de comienzo en la mujer es de 31,44 años y en el varón de 31,00.
- La edad en fecha de prevalencia en nuestra muestra, es mayor en la mujer que en el varón, 41,48 años frente a 40,11.
- El tiempo de evolución es mayor en el sexo femenino que en el masculino, 9,72 años frente a 9,11 años.
- Predomina el sexo femenino en la EM RR, SCA y en EM PR, siendo el predominio masculino en la EM PP y en la SP.

Al relacionar diagnóstico con otras variables observamos que:

- Presentan una mayor edad de comienzo los que tienen el diagnóstico de EM PP o SP, siendo la edad de comienzo menor en la EM RR seguido del SCA.
- Presentan mayor tiempo de evolución de la enfermedad los que tienen el diagnóstico de EM PP y los que menos tiempo presentan de evolución de la enfermedad son los SCA.

Nuestro proyecto obtiene unos objetivos primarios o secundarios que se pueden resumir como expresamos a continuación:

Obtenemos una muestra de 64 pacientes, en los que no hay mortalidad y se le pierde el seguimiento a cuatro pacientes en el estudio de la incidencia y prevalencia, porque dejan de acudir a consulta. La incidencia media en el último quinquenio de 4,2 [IC (95%), 2,94-6,50], por encima de lo que estima Mallada para España y una prevalencia de período de 47,1 [IC (95%), 35,22-59,09], por encima de los 15 casos por 100.000 habitantes que describe García en 1989 y cercana al límite inferior de la “zona de riesgo medio de Kurtzke”, que es en la que se sitúa España.

Hay un aumento progresivo tanto de la incidencia como de la prevalencia en los quinquenios analizados y este incremento es máximo en el período 2000-4, debido probablemente al aumento poblacional, mejor cobertura sanitaria, mejoría en la metodología diagnóstica de la enfermedad, mejoría del nivel socioeconómico de la población y la existencia en el último período de neurólogo en la isla. El peso de la población inmigrante en nuestra muestra es escaso, aunque constituyen el 25% de la población de derecho en fecha de prevalencia.

Nuestra población con EM en la isla de Lanzarote tiene las siguientes características: edad en torno a los 40 años en fecha de prevalencia, predominio femenino (1,3:1), nacionalidad española, edad de comienzo a los 31 años, el diagnóstico que predomina es la EM R-R seguido por los SCA, la clínica de comienzo es hemisférica y en segundo lugar afectando a nervio óptico, el tiempo de evolución es de algo menos de 10 años, la mitad tienen más de 9 lesiones en la RMN de cráneo, la mayoría no tienen realizada RMN medular, el líquido cefalorraquídeo en la mitad de los pacientes que lo tienen realizado es patológico compatible con EM, PEV alterados en el 42,18%, la escala EDSS es aproximadamente de 2 y el índice ambulatorio de Hauser es de 1, es decir poca incapacidad, la mitad no tienen tratamiento inmunomodulador y se utiliza en los que realizan tratamiento interferón beta subcutáneo a dosis altas.

Hay un predominio de clínica de comienzo hemisférica en los pacientes que presentan el diagnóstico de EM RR, aumentando el diagnóstico de SCA si la clínica de comienzo es medular o de tronco. Mayor tiempo de evolución, mayor incapacidad en la EDSS y mayor edad en los pacientes que presentan un inicio medular. Claro predominio femenino en el debut afectando a nervio óptico. La edad en fecha de prevalencia, edad de comienzo y tiempo de evolución es más alta en el sexo femenino.

Predomina el sexo masculino en la EM PP y en la SP y el femenino en el resto. La edad de comienzo es mayor en la EM PP y presentan un mayor tiempo de evolución, en cambio es menor el tiempo de evolución en los que tienen como diagnóstico SCA.

## **ANÁLISIS COMPARATIVO CON OTRAS ÁREAS**

El estudio previo sobre prevalencia en la isla de Lanzarote de García Fernández publicado en *Neurology* en 1989, se basó en los datos recogidos de informes médicos de dos hospitales y dos centros de salud así como el contacto telefónico con todos los médicos de la isla. La población en aquel entonces era de 60.000 personas y se recogieron 9 casos, de los cuales 6 eran definitivos y 3 probables, siguiendo los criterios de Poser y obtiene una prevalencia de 15 casos por 100.000 habitantes, concluyendo que esta prevalencia es más alta que la esperada para la situación geográfica de Lanzarote, siendo similar a la de los países de la cuenca mediterránea, y esta diferencia es atribuible a la composición étnica de la población. No aporta datos sobre incidencia.

En nuestro estudio obtenemos los resultados que hemos expresado y en el quinquenio 1985-89 obtenemos 13 casos prevalentes, con una incidencia media en dicho quinquenio de 1,0 [IC (95%), 0,18-2,88] y una prevalencia de período de 17,5 [IC (95%), 8,01-27,11], sobre una población de 74.007 a fecha de 1 de enero de 1990. Nuestro estudio en fecha de prevalencia obtiene una incidencia media de 4,2 [IC (95%), 2,94-6,50] y una prevalencia de período de 47,1 [IC (95%), 35,22-59,09] por 100.000 habitantes. Recoge de forma retrospectiva más casos, obteniendo valores más elevados de prevalencia e incidencia, utilizando además los criterios de McDonald para el diagnóstico.

El estudio de Miguel Ángel Hernández publicado en *Journal of Neurology* en 2002 (109), se basa en un estudio poblacional transversal con recogida de datos de 1995-1998 y siendo el día de prevalencia el 15 de diciembre de 1998. La información se recoge de los hospitales públicos y privados, centros de salud de la isla, centros de rehabilitación, de radiodiagnóstico y de los hospitales de Tenerife. Los casos fueron revisados por dos neurólogos y se siguieron los criterios de Poser para casos definitivos o probables. La población de la isla de La Palma es de 81.507 habitantes y su economía se basa en la agricultura siendo más importante cada vez el turismo. Se encuentran 34 casos, con una prevalencia cruda de 42 casos por 100.000 habitantes y la incidencia de 2,25 casos por 100.000 habitantes. Las características de la población con EM, muestra un claro predominio femenino (1/2.7), el 61% son EM RR, 32% SP o PR y un 6% de PP. La EDSS media es de 3,76 y el 70% sufre un curso benigno de la enfermedad. No se recoge mortalidad. La edad media es de 39,15 años, la edad de comienzo de 29,76 años, y la duración de la enfermedad es de 11,5 años. La clínica de comienzo más frecuente es la sensitiva (40%), piramidal (34%), visuales (18%), tronco (10%) y cerebelosa (7%). Todos tienen realizada RMN craneal. La mayoría de la población es de la isla de La Palma y son todos

residentes en la isla en la fecha de prevalencia. Encuentra una prevalencia más alta que estudios previos en las Islas Canarias, que lo atribuye a ser un estudio poblacional y no hospitalario, y sitúa a la isla de La Palma en una zona de riesgo medio-alto, y cree que en esta prevalencia factores genéticos (es una población uniforme) y ambientales pueden influir. Los resultados son similares a otros epidemiológicos llevados a cabo en España. Si utilizamos la fecha de prevalencia del estudio de Hernández y la comparamos con nuestros datos en el quinquenio 1995-8, tenemos en Lanzarote una población a final de período de 96.310, a 1 de enero de 2000. Obtenemos una prevalencia de período de 38,4 [IC (95%), 26,03-50,79] y una incidencia media de dicho período con una población de 85.258 habitantes de 2,7 [IC (95%), 1,39-4,70]. La prevalencia en nuestro estudio en fecha de prevalencia es 47,1 [IC (95%), 35,22-59,09] y la incidencia media de período es de 4,2 [IC (95%), 2,94-6,50]. Además nuestro estudio utiliza los criterios de McDonald. Es decir obtenemos valores más elevados de incidencia y menores de prevalencia en nuestro estudio al compararlo con nuestro quinquenio 1995-1998, a pesar de ser estudio hospitalario, no comunitario y utilizamos los criterios de McDonald. Estos datos son interesantes ya que la estructura sanitaria de las dos islas es similar y también el nivel socioeconómico, siendo el peso del turismo mayor en nuestra isla.

El trabajo de Yolanda Aladro y colaboradores publicado en Neuroepidemiology en 2005 (110), se basa en un estudio cuyo fecha de prevalencia es el 31 de diciembre de 2002, recogiendo datos desde enero de 1998 hasta diciembre de 2002. Se basa en una población bien definida de 82.632 habitantes, que cuentan con buena cobertura sanitaria y bien informatizado. Fuentes de información son todos los centros públicos y privados de la zona y cuenta con personal entrenado. Se consultan las fuentes 1 ó 2 veces al año y hay publicidad del estudio. Se utilizan casos posibles y definitivos siguiendo los criterios de Poser y también se calcula la prevalencia siguiendo los criterios de McDonald. Todos los pacientes tenían una RMN craneal y el 87,5% líquido cefalorraquídeo. Se recogen 64 pacientes, 63 con el diagnóstico de definitiva y uno probable y 61 siguiendo los criterios de McDonald. La mayoría de los pacientes son de Gran Canaria y el resto son peninsulares, salvo tres sudamericanos. La prevalencia cruda fue de 77,5 por 100.000 habitantes, 76,2 si excluimos los probables y 73,8 casos por 100.000 habitantes si se tienen en cuenta los criterios de McDonald. La incidencia obtenida era de 4,1 casos por 100.000 habitantes. La edad, el día de prevalencia, es de 40,3 años y la edad media, al comienzo, es de 29,5 años. La duración media de la enfermedad es de 10,7 años. El tiempo medio hasta el diagnóstico fue de 3,4 años. Presentan una EM RR el 73,4%, SP el 18,8% y PP 7,8%. La clínica de comienzo no presenta un diagnóstico topográfico preciso en el 45,3%; neuritis óptica en el 21,9%; mielopatía en 17,2%; 20,4% tronco y un 10,9% más de una localización de inicio. La clínica de comienzo más frecuente fue la sensitivo-motora. Un paciente tenía la RMN craneal normal.

Este estudio señalaba la incidencia y prevalencia más altas registradas hasta entonces en las Islas Canarias, definiendo una zona de riesgo moderado-alto. La población es urbana. El HLA fue el DR15 y DQ6, similar a los de Europa Occidental. El mayor desarrollo sanitario y la mejor metodología explican probablemente las cifras elevadas, así como la mayor supervivencia. Los resultados son similares a los de España y el resto de Europa. Parece que factores genéticos y algunos ambientales pueden jugar un papel importante.

Si comparamos nuestros datos con los de Aladro, hay que tener en cuenta que su fecha de prevalencia es el 31 de diciembre de 2002. Para ello, utilizamos la población media del quinquenio 2000-4, para la incidencia media que suponen 114.340 habitantes, siendo de 4,2 [IC (95%), 2,94-6,50] en nuestro estudio y una prevalencia de período con una población en fecha de prevalencia de 127.218 de 47,1 [IC (95%), 35-22-59,09], es decir obtenemos una incidencia superior y menor prevalencia pero con una población superior en nuestro estudio. Ambos utilizan los criterios de McDonald y en nuestro estudio no tenemos datos de HLA.

En 1975 Kurtzke planteó la existencia de áreas geográficas con distinta prevalencia de forma que la enfermedad aumentaría conforme nos alejamos del ecuador. Sin embargo, cuando se repiten los estudios epidemiológicos se observa que este patrón no siempre se cumple. Mallada Frenchin en su trabajo "Epidemiología descriptiva de la EM en España", determina que se han obtenido cifras superiores de prevalencia a las esperadas según el modelo de Kurtzke. Esto implica que si se quiere saber la prevalencia e incidencia en un lugar, hay que hacer un estudio epidemiológico in situ.

Los numerosos trabajos realizados en España varían a partir de 1994, en el que existe un punto de inflexión, determinado por los trabajos realizados en Vélez-Málaga, Osona y Gijón, ya que se utiliza mejor metodología, se incluyen casos definitivos o probables según los criterios de Poser, abarcan zonas geográficas más reducidas, con buena red sanitaria y una población entre 30.000 y 70.000 habitantes. Como corolario a su publicación, concluye que hay un suficiente número de estudios realizados con metodología correcta, siendo la prevalencia media en torno a 50 casos por 100.000 habitantes y la incidencia en torno a 3 casos nuevos por 100.000 habitantes, aunque hay datos indirectos que indican que puede ser más elevada. Mallada argumenta que es necesario continuar con los estudios en marcha para conocer la evolución de la enfermedad, repitiéndolos donde se han realizado ya para poder extraer conclusiones de posibles diferencias.

Los estudios basados en el modelo de latitud de Kurtzke, no se pueden aplicar a muchas regiones del área mediterránea. Sicilia y Cerdeña son ejemplos y muestran una incidencia y prevalencia más elevada a la esperada por su situación geográfica y un aumento cuando se repiten los estudios.

El trabajo de Rosati publicado en Neuroepidemiology en 1996 (111), realizado en Cerdeña, muestra una prevalencia del doble que en la Italia continental. Rosati realiza el estudio en la isla sobre una población de 270.000 habitantes, recogiendo 276 casos, y obteniendo el día de

prevalencia, el 31 de diciembre de 1991, una idem de 102 casos por 100.000 habitantes y una incidencia que pasa de 2 casos por 100.000 habitantes de 1962 a 1971 a 5 casos de 1977 a 1991. Utiliza los criterios de Poser. La edad media, el día de prevalencia, fue de 38 años. Hay un claro predominio femenino, 198 mujeres y 78 varones. La duración media de la enfermedad fue de 11,3 años. La clínica de inicio que presentan los pacientes fue sensitiva en un 51,8%; motora en el 47,5%; diplopía y visión borrosa en un 31,5% y ataxia en un 21%. Todos los pacientes tenían un curso RR o SP y ninguno con PP. La EDSS mostró valores de 1-3 en un 58%, 24% de 4 a 5 y un 18% de 6 a 9. Este estudio confirma la mayor frecuencia de EM en Cerdeña que en otras poblaciones italianas. Nuestro estudio si tenemos en cuenta el quinquenio 1990-4, ya que la fecha de prevalencia del trabajo de Rosati es el 31 de diciembre de 1991, se hace sobre una población menor y obtenemos valores más bajos de incidencia y prevalencia. Si tenemos en cuenta la población media del quinquenio 1990-4, es decir, 70.752 habitantes, la incidencia es de 2,2 [IC (95%), 1,27-4,94], y la prevalencia de período de 33,1 [IC (95%), 19,88-46,40] por 100.000 habitantes, muy por debajo de la prevalencia de 102 y de una incidencia de 5 por 100.000 habitantes, en el trabajo de Rosati.

Grimaldi en su trabajo publicado en *Neurology* en 2001 (112) sobre la incidencia y prevalencia de EM en Enna (Sicilia) sobre una población de 28,273 habitantes el 31 de diciembre de 1995, sin variaciones importantes de ésta en los últimos 20 años. Se emplearon para el estudio los datos previos del estudio realizado en 1975, se contactó con todos los médicos y neurólogos de Enna, se informó a la población por televisión, se contactó con la Asociación local de EM, se consultaron los informes de neurología del Hospital local, centros de rehabilitación locales y todos los centros de EM de Italia. Para el cálculo de la incidencia se computa desde el 1 de enero de 1986 al 31 de diciembre de 1995. Se obtiene un total de 34 pacientes con EM clínicamente definida, de ellos 15 varones y 19 mujeres. La edad media al comienzo fue de 24,3 años, la edad el día de prevalencia 37,6 años, el intervalo desde el comienzo hasta el diagnóstico fue de 4,2 años, la duración media de la enfermedad fue de 12,7 años. Hay 23 casos con EM RR, 10 con secundaria progresiva y una con progresiva primaria. La prevalencia que se obtiene es de 120,2 por 100.000 habitantes y la incidencia 5,7 por 100.000 habitantes. No hay realizado estudio HLA. Estos datos confirman la alta frecuencia de EM en Sicilia. Este estudio no encuentra un claro predominio femenino. Se desconoce si este cambio en la frecuencia de EM es real y se debe a factores ambientales o socioeconómicos o refleja un mejor conocimiento de la enfermedad o de los medios diagnósticos. Para compararlo con nuestro estudio utilizamos en quinquenio 1995-9. La población media del quinquenio es de 85.258 habitantes y obtenemos una incidencia de 2,7 [IC (95%), 1,39-4,70] y una prevalencia de período de 38,4 [IC (95%), 26,03-50,79], es decir muy por debajo de la prevalencia de 120,2 y de la incidencia de 5,7 por 100.000 habitantes de este trabajo.

La incidencia en Enna, junto a otras ciudades sicilianas como Monreal y Bagheria, comparable a los de Cerdeña y otros países del norte de Europa,

determinan que pueda ser importante la predisposición genética y la dominación vikinga de la isla en la edad media.

Nicoletti y colaboradores publican en *Neurology* en 2001 (113) un estudio de incidencia y prevalencia en Catania (Sicilia). En este estudio, realizado sobre un censo de 333.075 habitantes, se mide la prevalencia, considerando el día de la misma el 1 de enero de 1995 y se calcula la incidencia durante el período de 1974 a 1995. Se utilizan para reclutar casos los servicios de neurología y rehabilitación, el centro de EM, la asociación italiana de EM, neurólogos privados y médicos de familia. Se utilizan para casos incidentes y prevalentes los criterios de Poser. Se reclutan en total 195 pacientes el día de prevalencia. Hay un predominio femenino, 108 mujeres y 87 varones. La prevalencia fue de 58,5 casos por 100.000 habitantes y la incidencia 2,3 casos por 100.000 habitantes. La edad media al comienzo fue de 29,6 años, la duración de la enfermedad 11,3 años, el tiempo medio para el diagnóstico fue de 5 años, un 50,8% tenían un curso RR; un 34,9% SP y un 4,7% PP; existiendo un 9,7% no clasificables. El tiempo medio entre el comienzo clínico y el primer brote fue de 34,5 meses. La clínica de comienzo fue sensitiva en un 30,9%; motora en un 18,6%; neuritis óptica 17,4%; tronco y cerebelo 21,6% y con alteración esfinteriana un 3,1%. Un 8,8% tenían otras formas de comienzo. La EDSS media fue de 3,6. El incremento en la frecuencia puede ser debido a un cambio real en el riesgo de la EM pero puede reflejar mejoría en la metodología diagnóstica, como lo refleja el menor tiempo para el diagnóstico de la enfermedad en el último quinquenio del estudio. En nuestro estudio, dado que la fecha de prevalencia es el 1 de enero de 1995, utilizamos el quinquenio 1990-4, con población a 1 de enero de 1995, tenemos una población de 72.413 habitantes, obteniendo una prevalencia de 33,1 [IC (95%), 19,88-46,40] por 100.000 habitantes, y una incidencia media en dicho período de 2,2 [IC (95%), 1,27-4,94], es decir menor prevalencia e incidencia en nuestro estudio, pero con una población menor.

La incidencia media de nuestro último quinquenio, es decir de 2000-4, con una población de 114.340 habitantes, es de 4,2 [IC (95%), 2,94-6,50] y la prevalencia de período es de 47,1 [IC (95%), 35,22-59,09]. Nuestro estudio muestra una menor prevalencia que el de los tres estudios italianos presentados, pero con una incidencia media en nuestro último quinquenio mayor que la obtenida por Nicoletti.

Nuestro estudio, se basa en una población mayor que el de La Palma, Las Palmas y el de Grimaldi en Enna (Sicilia), y menor que el de Rosati en Cerdeña. Obtenemos 64 casos utilizando los criterios de McDonald, es decir más que en La Palma y Enna, menor que en Cerdeña y similar al de Las Palmas que también utiliza estos criterios ya que el resto utiliza los de Poser. El estudio de Aladro, muestra una prevalencia superior a la nuestra, siendo la incidencia algo inferior. La prevalencia en los estudios italianos es muy superior a la de nuestro estudio, siendo la incidencia menor en Cerdeña y superior en Enna. Nuestra prevalencia es similar a la de la España peninsular y menor a la media para Europa que considera Pugliatti, pero comparte la incidencia media del continente, siendo la más alta hasta ahora



de las obtenidas en las Islas Canarias y de las más elevadas de la España peninsular.

Esto nos permite decir que nuestro estudio muestra una incidencia superior a los 3 casos que considera Mallada para España, aunque similar a la incidencia media para Europa publicada recientemente y comparte la prevalencia media-alta que corresponde a los países de la cuenca mediterránea, superior a la esperada según Kurtzke e inferior a la que se obtiene de los estudios italianos .

Las características de nuestra población muestran un predominio femenino (1,3:1), pero no tan acusado como en la isla de La Palma o en Cerdeña. La edad de comienzo en nuestro estudio es superior salvo en el caso de Enna. La edad el día de prevalencia, es muy similar a los estudios canarios y ligeramente inferior a la de los italianos. El tiempo de evolución de nuestros pacientes es ligeramente inferior al de los pacientes de La Palma, Las Palmas y de los estudios italianos. Nuestra muestra tiene unos resultados en la escala EDSS inferiores a los de La Palma y similares a los del trabajo de Aladro. La proporción de RR es similar en los estudios, algo superior en el de Aladro, y nuestro estudio muestra menor proporción de SP, aunque el número de SCA en nuestro estudio es superior. La clínica de inicio en nuestro estudio en la mitad de los casos es hemisférica (sensitivo-motora), algo inferior que en La Palma y Las Palmas. La afectación de nervio óptico en nuestro estudio al inicio es superior a los estudios de Canarias pero inferior al de Rosati. Todos nuestros pacientes tienen RMN de cráneo, al igual que en los estudios de Hernández y Aladro, pero la proporción de LCR estudiados es menor en el nuestro.

Nuestro estudio incorpora además número de brotes recogidos en la historia clínica, RMN medular, índice ambulatorio de Hauser y tratamiento inmunomodulador, así como correlación entre distintas variables expresadas previamente, pero nuestro estudio no obtiene el dato que incluye el tiempo para el diagnóstico desde el inicio de los síntomas hasta que se realiza éste. Podemos concluir diciendo, que en nuestro estudio la prevalencia es más elevada a la esperada según el modelo de Kurtzke y se asemeja a la de la España continental y países de la cuenca mediterránea, salvo Cerdeña y Sicilia. La incidencia obtenida es la más alta obtenida en Canarias y más elevada de lo que estima Mallada para España, pero similar a la que estima Pugliatti por término medio para Europa en su reciente publicación, lo cual no concuerda con la situación geográfica de Lanzarote.

Las características de nuestra población con EM es similar a la de estudios previos, salvo que no es tan claro el predominio femenino, la edad de comienzo es superior y el tiempo de evolución ligeramente inferior, tienen algo más de importancia el debut afectando a nervio óptico y una mayor proporción de SCA y valores menores en la escala EDSS, incorporando el índice ambulatorio de Hauser, RMN medular y tratamiento inmunomodulador, así como correlación entre distintas variables. Se utilizan para el diagnóstico los criterios de McDonald revisados, que en los estudios publicados los utiliza sólo Aladro en Las Palmas.

Recientemente, M. Pugliatti, ha publicado un trabajo sobre la epidemiología de la EM en Europa en julio de 2006 (114), realizando un análisis de la enfermedad en Europa en las tres últimas décadas. Pugliatti llega a la conclusión de que la prevalencia media es de 83 casos por 100.000 habitantes, más alta en los países nórdicos y con una relación hombre-mujer de 1:2. Las prevalencias más altas se obtienen en el grupo de edad de 35-64 años, para ambos sexos y en todos los países. La incidencia media anual es de 4,3 casos por 100.000 habitantes. Concluye que es difícil extrapolar datos globales dada la heterogeneidad de los estudios analizados, sobre todo a la hora de implementar estudios específicos de coste-enfermedad.

Las prevalencias más altas se encuentran en los países del norte, debido a un mejor reclutamiento y a que se repiten los estudios. Hay heterogeneidad en la prevalencia que disminuye a lo largo del tiempo. Las más altas se dan en Noruega, Escocia e Irlanda del Norte. Las incidencias más altas se obtienen en Escocia, Noruega y Cerdeña.

Con respecto al tipo de la enfermedad, la EM RR varía de 24% en Holanda a un 88% en Grecia, la SP y RP de un 4% en Suecia a un 50% en Bulgaria y la PP de un 4% en Austria a un 35% en Holanda.

Con respecto a la distribución por severidad, oscila la proporción de leve, siendo de un 33% en el Reino Unido a 80% en España; moderada de un 13% en Italia a un 48% en el Reino Unido; y la severa, de un 5% en Austria a un 39% en Holanda.

La mortalidad varía entre un 0,5 y 3,6 por 100.000 habitantes, con tendencia a aumentar en Suecia, Noruega, Bulgaria e Italia. La mortalidad más elevada se vió en el grupo de edad de 50 a 69 años, siendo la edad media de 59 años y con una expectativa de vida acortada en 15 años. El tiempo medio de supervivencia varió de 30 a 45 años.

Se observa un gradiente decreciente norte-sur en Europa que, sin embargo, no parece necesariamente relacionado con datos estrictamente geográficos. Los resultados tienden a ser más elevados en aquellos países donde el grado de investigación es mayor, en los que se utiliza mejor metodología basada en sistemas de registros nacionales y en aquellos en los que se repiten los estudios. Este gradiente se mantiene pero tiende a disminuir con el tiempo.

El aumento de supervivencia determina un aumento de la carga de la enfermedad por un aumento del número de años de discapacidad.

En España se analizan los estudios llevados a cabo en Teruel, Móstoles y Valladolid, que muestran una prevalencia de 32, 43 y 58 por 100.000 habitantes, respectivamente. Las prevalencias más altas se obtienen en el grupo de 18 a 49 años. La incidencia varió de 2,2 en el período 1992-6 a 3,8 por 100.000 habitantes en el período 1994-8. Entre el 68-82% eran RR y entre el 58-80% tienen discapacidad leve.

Se llama la atención que en este estudio no se haga referencia a los que existen en el sur de España, en concreto el de Vélez-Málaga y tampoco de las Islas Canarias.

Nuestro estudio, nos muestra una prevalencia similar a la de los tres estudios españoles realizados, siendo nuestra incidencia superior. Destaca

que en nuestro estudio hay tan solo 7 pacientes, de 64, con formas progresivas, es decir, un 10,9%, y la gran mayoría con incapacidad leve, con un EDSS en torno a 2.

### **¿ESTÁ AUMENTANDO REALMENTE LA INCIDENCIA DE LA EM?.**

En la isla de Lanzarote, nuestro estudio demuestra aparentemente que está aumentando la incidencia de la enfermedad por lo menos en lo que respecta al diagnóstico, como se aprecia claramente en nuestros resultados. El trabajo previo de García no registra incidencia. Nuestro estudio demuestra desde 1955 un incremento progresivo con oscilaciones, pero mantenido y en progresión sobre todo desde 1990. Creemos que este incremento, es debido a un aumento del nivel socioeconómico de la población, que determina que se conozca mejor la enfermedad, un aumento de la población en riesgo de padecer clínicamente la enfermedad, ya que en fecha de prevalencia más de la mitad de dicha población se encuentra comprendida en el rango de edad de 20 a 49 años, a la introducción de la RMN que ha revolucionado el diagnóstico de la enfermedad, y a la mejor cobertura sanitaria. De este último punto destacar que el máximo incremento se produce en el quinquenio 2000-2004, que coincide con la existencia de neurólogo en la isla.

El papel que desempeña la genética y el ambiente en este incremento de la incidencia, por el momento es desconocido, debido a que en nuestros resultados no hay un estudio de HLA. Parece muy interesante el dato de que en fecha de prevalencia aproximadamente el 25% de la población de derecho es inmigrante, habiéndose pasado de una proporción de algo más de dos nacimientos de naturales de Lanzarote sobre uno en población inmigrante en 1996, a una proporción 1:1 en 2005, ya que si, partiendo de nuestro estudio, se inician otros prospectivos, podemos saber el papel que pueden jugar la segunda generación de esta población inmigrante en la incidencia y prevalencia de la enfermedad, que en nuestro estudio es insignificante. De igual forma los estudios prospectivos de marcadores clínicos y paraclínicos nos pueden determinar el porcentaje elevado de SNA que obtenemos en nuestra muestra, cuáles desarrollarán una EM clínicamente definida.

Sobre si a nivel general se está produciendo un incremento en la incidencia de la enfermedad, es importante destacar las conclusiones que se obtienen de los estudios epidemiológicos según la National Multiple Sclerosis Society:

- En Estados Unidos hay unas 400.000 personas con la enfermedad. Aumentan los diagnósticos pero la causa no está clara, aunque parece ser que el mayor conocimiento de la enfermedad, mejor acceso a los servicios médicos y mayor capacidad diagnóstica son los responsables de este aumento. No hay evidencia de un aumento real de la enfermedad.

- Los diagnósticos se hacen entre los 20 y 50 años, aunque se diagnostican también fuera de estas edades.
- Existe mayor frecuencia a mayor latitud, pero no es el único factor que determina la frecuencia de la enfermedad.
- Es más común en caucasianos que en otros grupos, pero es prácticamente desconocida en maoríes, inuits, gitanos y aborígenes australianos.
- La etnia y la geografía se relacionan para determinar figuras complejas en la distribución de la frecuencia de la enfermedad.
- Se cree que un agente infeccioso inicia el proceso a una edad determinada para constituir la Afectación Primaria de la Esclerosis Múltiple, que tras un período de años de latencia pueden o no desarrollar la enfermedad.
- De los estudios de migraciones se deduce que la EM es causada por una exposición precoz a algún estímulo ambiental, probablemente infeccioso, en personas genéticamente predispuestas.
- La proporción mujer/hombre es 2-3: 1.
- Se han visto varias epidemias pero el significado se desconoce.

Se han detectado varias epidemias en la segunda mitad del siglo pasado, en concreto en las Islas Feroe, Shetland-Órcadas e Islandia. De las cuatro epidemias en las Feroe se puede deducir, que un agente exógeno, probablemente llevado por las tropas británicas entre 1941-4, produce la Afectación Primaria de la Esclerosis Múltiple en pacientes entre 11 y 45 años, que se queda latente en los feroeses como mínimo 3 años y que posteriormente determina que se desarrolle clínicamente la enfermedad. (115). El gobierno danés ha impedido las investigaciones que pueden ser la clave de la enfermedad. Se desconoce el significado de estos aumentos de la incidencia en forma de epidemias.

Se vio en la segunda reunión de la Asociación para la Investigación de Enfermedades Nerviosas y Mentales en 1921, que la EM es una enfermedad que afecta a adultos jóvenes, con predominio masculino tanto en frecuencia como en mortalidad, siendo más frecuente en la zona de los Grandes Lagos en Estados Unidos y en el norte de Europa. Posteriores estudios en los veteranos han determinado que es más frecuente en mujeres blancas que en hombres blancos, mostrándose posteriormente un predominio femenino en todas las razas y un aumento en hombres negros pero no en otras razas, manteniéndose el gradiente norte-sur pero menor que previamente (116).

Hay varios estudios en los que se puede valorar si está aumentando la incidencia de la enfermedad. Rosati y colaboradores (117), demuestran un aumento de la incidencia en Sassari, Cerdeña de 1965 a 1985, pasando de 2 por 100.000 en los trienios 1965-7, 1968-70 y 1971-3, a 5 de 1977 en adelante. Renzato y colaboradores (118), publican los resultados de un estudio epidemiológico en Padova, Italia, concluyendo que siguen la línea de resultados de Europa salvo en Sicilia y Cerdeña. Estiman que el aumento

que se aprecia en la frecuencia de la enfermedad se debe a la introducción de técnicas diagnósticas más sencillas y a la disminución de la latencia diagnóstica.

El aumento que obtienen no apoya un incremento de la frecuencia de la enfermedad en el norte de Italia, supone un 10% en 5 años, y se debe el incremento de la prevalencia a la acumulación de casos incidentes. Granieri y colaboradores (119), en su trabajo sobre incremento de la incidencia y prevalencia en Cerdeña, publicado en *Neurology* en el año 2000, llegan a la conclusión de que la incidencia de 6,4 por 100.000 habitantes en el quinquenio 1990-5, junto a una prevalencia de 151,9, son de los datos de frecuencia de EM más altos en Europa y de los más altos a nivel mundial, concluyendo que factores genéticos y ambientales en Cerdeña determinan estos resultados.

Poser y colaboradores, en su estudio sobre el aumento de la incidencia en la Baja Sajonia, Alemania, publicado en *Neuroepidemiology* en 1998 (120), observan un aumento de 2,6 a 4,6 por 100.000 habitantes en la incidencia desde 1964 a 1985 y de igual forma en la prevalencia. Concluyen que la nueva ley de protección de datos y el diagnóstico de casos más precoces pueden explicar el incremento, sospechándose un factor etiológico exógeno que tiene que identificarse. El estudio en el condado de Hordeland en Noruega, publicado en *Neurology* en 2006, (121) presenta unos resultados que les permite concluir que se pasa de una zona de bajo a alto riesgo en los últimos 50 años. Estos autores creen que son necesarios estudios longitudinales de seguimiento para ver si hay un incremento real, siendo imprescindibles los factores metodológicos y ambientales. Nicoletti y colaboradores, afirman en 2005 en *Neurology* (122), que la incidencia y la prevalencia aumentan en Catania, Sicilia, de 1990 a 1999. Sumelanti y colaboradores, en 2003, aseguran (123), que en Finlandia hay diferencias significativas por área geográfica para la EM RR y la EM PP, concluyendo que depende de causas ambientales. Sundström y colaboradores en 2003 (124), pusieron de manifiesto que en el Condado de Västerbotten, en Suecia, se aprecia un incremento anual del 2,6% entre 1990-7 atribuible a una mayor incidencia que a la disminución de la mortalidad. Savatteri y colaboradores, en 1997 (125), llegaron a la conclusión de que el aumento de la prevalencia y alta incidencia en Moncada, Italia, va en paralelo a una reducción del tiempo entre el comienzo y el diagnóstico.

En la última reunión de la ECTRIMS, celebrada en Madrid en 2006, en la ponencia sobre si está aumentando la incidencia de la enfermedad, Cuesta determina que hay varios estudios que demuestran que la incidencia está aumentando en mujeres, en dos grupos de edad, para la forma RR, apreciándose un aumento en la década de los 70, manteniéndose estable en los 80 y produciéndose un nuevo aumento en los 90. Cree que el mayor acceso al neurólogo, y, en los 90, la RMN y el tratamiento inmunomodulador, son los responsables. Maura Pugliatti aprecia en Cerdeña un aumento de la incidencia de 1,2 a 6,1 por 100.000 habitantes de 1965 a 1999, con acúmulos en zonas de dicha isla. Los acúmulos se ven en

mujeres, en la forma RR, en el este de la isla, y en personas de 1-3 años, que implican un factor ambiental precoz. No se detecta latencia que va en contra del origen viral. Ebers, determina que en Canadá se pasa de una relación mujer/hombre de 1,5:1 a 4:1. Esto no se debe a un diagnóstico más precoz, ya que es de 3 años, y no se aprecia en hombres. No cree que se deba a la introducción de los anticonceptivos en los 60 y puede estar en relación con el tabaco u otros factores ambientales.

Lo que podemos obtener de los estudios publicados sobre si está aumentando la incidencia, es que se mantiene el gradiente de latitud y nortesur en Europa y Norteamérica, pero no tan claro como define Kurtzke, se aprecia un incremento en mujeres, de las formas RR, menor latencia diagnóstica, mayor supervivencia que determina mayor número de casos prevalentes y la aparición de casos en etnias genéticamente protegidas.

Probablemente el mayor conocimiento de la enfermedad, la RMN y los tratamientos inmunomoduladores y el mayor acceso a los servicios médicos pueden determinar estos aumentos de la frecuencia. El conocimiento de las interacciones genética-ambiente pueden darnos la clave sobre la causa de la EM y a partir de aquí explicarnos si hay un aumento real de la incidencia, aunque es posible que el aumento de otras enfermedades autoinmunes, como la Artritis Reumatoidea y la Psoriasis que se está observando, vaya paralelo a un aumento real en la incidencia de la EM.

ADENDUM: Hay una paciente, natural de Coria del Río, provincia de Sevilla , de 28 años de edad, se diagnóstico de EM a la edad de 20 años, siendo su curso RR. Su diagnóstico se hizo en Lanzarote durante el quinquenio 1994-9, pero por motivos laborales se trasladó a Sevilla, siendo seguida de su enfermedad en el Servicio de Neurología y Neurofisiología de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, realizando tratamiento con Betaferon. No ha sido incluida en nuestro estudio ya que recogimos datos desde el 1 de enero de 2002 hasta el 31 de diciembre de 2004, cuando ya no era residente en la isla y no pasó por la consulta de neurología.

## **CONCLUSIONES:**

- 1. La prevalencia acumulada de EMD en la isla de Lanzarote registrada el 31 de diciembre de 2004 es de 47,1 por cien mil habitantes, tras un seguimiento de 3 años, muy similar a la encontrada en otros estudios en población española.**
- 2. La prevalencia registrada retrospectivamente ha ido incrementándose en los últimos lustros.**
- 3. La incidencia media en el periodo 2000-2004 ha sido 4,2, por cien mil habitantes, que es igual o superior a la de otras áreas de la población peninsular.**
- 4. Los datos retrospectivos, de incidencia de periodos previos muestran un incremento constante desde el periodo 1980-1984 en que era de 1,0 hasta el último de 4,2.**
- 5. Los incrementos de incidencia y prevalencia en los últimos años pueden deberse a un aumento en el diagnóstico de la enfermedad, en relación con una mejor asistencia sanitaria, aunque no se puede excluir un aumento real de la misma, en parte potenciada por una mayor proporción de población en riesgo (mas de la mitad de la población está en edades entre los 20 y los 49 años).**
- 6. Las características clínicas de los pacientes con EM de la isla de Lanzarote son similares a las de otras series, aunque en nuestra área el predominio femenino es menos evidente, y el tiempo de evolución y discapacidad menor que el de otras series, con menor porcentaje de formas progresivas, reflejando la existencia de formas diagnosticadas mas recientemente con un 23% de síndromes neurológicos aislados.**
- 7. Dadas las características privilegiadas de insularidad y estabilidad poblacional del área estudiada y la buena cobertura sanitaria actual, estos datos son especialmente valiosos para el conocimiento epidemiológico de la enfermedad.**
- 8. Esta serie, que incluye un importante porcentaje de SNA y formas con poco tiempo de evolución, puede permitir realizar**

**realizar estudios prospectivos de marcadores clínicos y paraclínicos evolutivos, en especial de marcadores genéticos y, sobre todo, en relación con fenómenos migratorios recientes que pueden ayudar a entender las relaciones entre factores ambientales y genéticos de la enfermedad.**



## 5. ABREVIATURAS

- CC. EE= Consultas Externas.
- C. I. S= Síndrome clínico aislado.
- C. Total= Contaje total.
- Cuad= Cuadrado.
- Chi-cu= Chi-cuadrado.
- Diagnost.= Diagnóstico.
- Dif.= Diferencia.
- EDSS= Escala de estado de incapacidad ampliada de Kurtzke.
- EM= Esclerosis Múltiple.
- EMD= Esclerosis Múltiple definida.
- EMG= Electromiograma.
- ENG= Electroneurograma.
- EM PP= Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva.
- EM PR= Esclerosis Múltiple Primaria Recurrente.
- EM R-R o EM RR= Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente.
- EM SP= Esclerosis Múltiple Secundariamente Progresiva.
- Err= Error.
- Est. Err= Error estándar.
- Et al.= Y colaboradores o del latín et altri.
- HAB.= Habitantes.
- HLA= Antígeno leucocitario humano.
- Hemisf.= Hemisférico.
- IC= Intervalo de confianza.
- Ig G= Inmunoglobulina G.
- Infer. = Inferior.
- ISTAC= Instituto de Estadística de Canarias.
- IV= Intravenoso.
- JMP= Programa estadístico.
- LCR= Líquido cefalorraquídeo.
- Log. = Logaritmo.
- Med. = Media.
- Medul.= Medular.
- MI= Medicina Interna.
- N= Norte y número total.
- N. Óptic= Nervio óptico.
- O= Oeste.
- Obst.= Obstetricia.
- P. Evocados= Potenciales evocados.
- PEV= Potenciales Evocados Visuales.
- P.L= Punción Lumbar.
- Prob= Probabilidad.
- P100= Onda P100 del potencial evocado visual.
- PP= Primaria Progresiva.

- PR= Primaria Recurrente.
- R= Raíz.
- R. cuadrada= Raíz cuadrada.
- RMN= Resonancia Magnética Nuclear.
- RR= Remitente Recurrente.
- SCA= CIS. Síndrome clínico aislado.
- SD= Sin definir.
- SEN= Sociedad Española de Neurología.
- SNA= Síndrome Neurológico Aislado.
- SP= Secundariamente Progresiva.
- S.Roque= San Roque.
- Std. = Estándar.
- Sup. = Superior.
- TAC= Tomografía Axial Computarizada.
- T1= Secuencias potenciadas en T1 en la RMN.
- T2= Secuencias potenciadas en T2 en la RMN.
- Tronc. = Tronco.
- Tto. = Tratamiento.
- UNESCO= Organización de las Naciones Unidas para la Educación, Ciencia y Cultura.

## 6. DEFINICIONES

- ◆ ANOVA: análisis de la varianza. Fue descrita por R. A. Fisher y se conoce también como Anova de Fisher o análisis de la varianza de Fisher.
- ◆ CHI-CUADRADO: muestra la dependencia, o no, entre dos variables cualitativas representada en una tabla 2X2.
- ◆ CUARTIL: medida de posición. El primer cuartil coincide con el percentil 25, el segundo con el percentil 50 etc.
- ◆ DESVIACIÓN ESTÁNDAR O TÍPICA: medida de dispersión más utilizada en la literatura científica general. Es la raíz cuadrada de la varianza.
- ◆ DIAGRAMA DE BARRAS (o histograma): es la representación gráfica más frecuente en la investigación científica, siendo válido para cualquier tipo de datos. Las distintas clases se representan en el eje de abscisas y las frecuencias absolutas o relativas en el de ordenadas.
- ◆ ERROR ESTÁNDAR DE LA MEDIA: la distribución muestral de la media, tiene una desviación estándar que representa la variabilidad de las medias de todas las muestras de un tamaño dado. Esta desviación estándar se llama error estándar de la media.
- ◆ FECHA DE PREVALENCIA: día determinado arbitrariamente en la que se mide la prevalencia.
- ◆ FECHA DE DIAGNÓSTICO: tiempo en el que se entra a formar parte del estudio epidemiológico.
- ◆ FECHA DE COMIENZO: más impreciso que el anterior y se refiere al tiempo aproximado en el que los síntomas de la enfermedad comienzan a manifestarse. Es más apropiado que el anterior para probar la etiología de la enfermedad ya que guarda una relación más apropiada con el origen de los factores de riesgo putativos.
- ◆ INCIDENCIA O INCIDENCIA ACUMULADA: número de casos nuevos de la enfermedad aparecidos en un año por 100.000 habitantes. Una definición más amplia sería el número de nuevos casos en un área definida sobre un período de tiempo dado. La incidencia media se refiere a la de un período, en el que se toma como población la media de la anual del período.

- ◆ **INTERVALOS DE CONFIANZA:** medida adicional para definir la extensión de un resultado y que pueda ser reproducible y válido. Tiene un límite superior e inferior. Si es amplio invita a la cautela y si es estrecho sugiere que es reproducible. Se utiliza un límite de confianza del 95%, que indica que hay un 95% de probabilidad de incluir el valor correcto en el rango.
- ◆ **MEDIA:** medida de posición más habitual definida como el promedio de los valores de la muestra.
- ◆ **MORTALIDAD:** número de defunciones atribuibles a una enfermedad por 100.000 habitantes. Más amplio sería como el número de pacientes como proporción de la población en riesgo, en un área definida que fallecen en un período de tiempo. Junto a la incidencia, si se ha medido bien y si no hay cambios en los factores etiológicos, determinan la frecuencia de la enfermedad.
- ◆ **PEARSON:** coeficiente de correlación, siendo la medida más habitual para el estudio de correlación. Mide el grado de asociación lineal entre dos variables cualesquiera y puede calcularse dividiendo la covarianza de ambas entre el producto de las desviaciones típicas de las dos variables.
- ◆ **PREVALENCIA:** número de casos de la enfermedad en un momento determinado por 100.000 habitantes. Más amplia sería como el número de individuos diagnosticados en una población de riesgo en un punto determinado de tiempo. Puede ser prevalencia de punto o bien de período definiéndose esta última como la frecuencia con la que una enfermedad está presente en una población durante un tiempo determinado (por ejemplo un año). Se utiliza menos la prevalencia de período pero es más útil cuando interesa asegurar suficiente número para poder juzgar un evento de interés.
- ◆ **PREVALENCIA ACUMULADA DE POR VIDA:** tipo especial de prevalencia de período, donde el período es toda la vida y que estima la frecuencia de una enfermedad a lo largo de la vida de una persona. Se denomina también frecuencia acumulada. En EM sería la posibilidad de tener la enfermedad a lo largo de la vida. Es de 1:400 para ciudadanos del norte de Europa y de 1:3 para un gemelo univitelino de un hermano afecto por la enfermedad.
- ◆ **SUPERVIVENCIA:** se refiere al número de pacientes en una cohorte que no alcanzan un punto final definido, en este caso la muerte.

- ◆ TABLA DE CONTINGENCIA: es una distribución (una matriz) en la que, en filas y columnas, los individuos de una población se clasifican en función de algunas variables.
- ◆ T DE STUDENT: estadístico que muestra distribución. Es simétrica respecto a su media y más dispersa que la normal estándar. Compara medias.
- ◆ VARIABLE: toda función o regla que asigna un número a cada suceso elemental y cuyos valores numéricos se producen al azar. Pueden ser cualitativas o discretas o continuas.
- ◆ VARIANZA: media de los cuadrados de las desviaciones a la media.

## 7. BIBLIOGRAFIA.

1.- Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scan* 1975; 51: 110-136.

2.- Alastair Compston, Ian R. McDonald, John Noseworthy et al (editores). *McAlpine's Multiple Sclerosis* (4<sup>th</sup> edition). Editorial Elsevier, Nueva York, 2005.

3- Izquierdo G. "Esclerosis Múltiple". En: *Tratado de Neurología*, Codina Puiggrós A (edit.). Barcelona 1992. ELA. Madrid. 1994: 212-223.

4.- Charcot JM. Des formes frustes de la sclérose en plaques. *Progrés Medical* 1892; vol 1: 1399-1419.

5.- Fernández O. Factores Genéticos y ambientales en la EM. *Rev Neurol* 2000; 30 (10): 964-967.

6.- Fernández-Pérez MJ, Barakat O, García Moreno JM et al. Características clínicas de la esclerosis múltiple familiar en España. *Rev Neurol* 1999; 29: 693-696.

7.- Islam T, Gauderman W, Cozen W, Hamilton A, Burnett M, Mack T. Differential twins concordance for multiple sclerosis by latitude of birthplace. *Ann Neurol* 2006 May 9 (Epub Portada de la publicación).

8.- Sospedra M, Muraro P, Stefanova I et al. Redundancy in antigen-presenting function of the HLA-DR and DQ molecules in the múltiple sclerosis-associated HLA-DR2 haplotype. *J Immunol* 2006; 176 (3): 1951-1961.

9.- Drug Information Service, Skaggs School of Pharmacy, College of Health Professions and Biomedical Sciences, The University of Montana. The role of vitamin D in multiple sclerosis. *Ann Pharmacother* 2006 May 9 (Epub Portada de la publicación).

- 10.- Delorenze G, Munger K, Lennette E, Orentreich N, Vogelmann J, Ascherio A. Epstein-Barr virus and Multiple Sclerosis: Evidence of association from a Prospective study with long-term follow-up. *Arch Neurol*. 2006 Apr 10 (Epub Portada de la publicación).
- 11.- Ruprecht K, Obojes K, Wengel V et al. Regulation of human endogenous retrovirus W protein expression by herpes simplex virus type 1: Implications for multiple sclerosis. *J Neurovirol* 2006 Feb; 12 (1): 65-71.
- 12.- Ramsaransing G, Fokkema M, Teelken A, Arutjunyan A, Koch M, De K. Plasma homocysteine levels in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Feb; 77 (2): 189-192.
- 13.- O'Connor KC, Bar-Or A, Hafler DA. The neuroimmunology of multiple sclerosis: possible roles of T and B lymphocytes in immunopathogenesis. *J Clin Immunol* 2001; 21: 81-92.
- 14.- Kalman B. Role of mitochondria in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006 May; 6 (3): 244-252.
- 15.- Matthews WB. Part 2. Clinical aspects. In: Compston A (edit.). *McAlpine's Multiple sclerosis*. New York: Churchill Livingstone; 1985: 49-278.
- 16.- Haensch CA, Jorg J. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2006 Feb; 253 (Suppl 1): 3-9.
- 17.- Checrallah A, Geha S, Ritz T, Koussa S. Multiple sclerosis mimicking brain tumor: an unusual presentation. *J Med Liban* 2005 Jan-Mar; 53 (1):45-49.
- 18.- Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA). Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907-911.
- 19.- Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006 Mar; 129: 606-616.

20.- Tintoré M, Rovira A, Martínez M et al. Isolated demyelinating síndromes: comparison of diferent MR imaging criteria to predict conversion to clinically definitive multiple sclerosis. Am J Neuroradiol 2000; 21: 702-706.

21.- Hawkins SA, McDonnell GV. Benign multiple sclerosis?. Clinical course, long term follow up and assessment of pronostic factors. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67: 148-152.

22.- Pittock SJ, McClelland RL, Myr WT et al. Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20 year old population based follow up study. Ann Neurol 2004; 56: 303-306.

23.- Amato M, Zilopi V, Goretti B et al. Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. J Neurol 2006 Apr 11 (Epub Portada de la publicación).

24.- Wingerchuk D, Lennon V, Pittock S, Lucchinetti C, Weinshenker B. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology 2006 May 23; 66 (10): 1485-1489.

25.- Boyd J, McMillan L. Experiences of children and adolescents living with multiple sclerosis. J Neurosci Nurs 2005 Dec; 37 (6): 334-342.

26.- Vukusic S, Confavreux C. Pregnancy and multipl sclerosis: The children of PRIMS. Clin Neurol Neurosurg 2006 Mar; 108 (3):266-270.

27.- Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. Curr Opin Neurol 2006 Jun; 19 (3): 248-254.

28.- Fazekas F, Barkhof F, Filippi M et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. Neurology 1999; 53: 448-456.

29.- Wattjes M, Lutterbey G, Harzhim M et al. Imaging of inflammatory lesions at 3.0 Tesla in patients with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a comparison of fluid-attenued inversion recovery with T2 turbo spin-echo. Eur Radiol 2006 Mar 21 (Epub Portada de la publicación).



- 30.- Bermel R, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006 Feb; 5 (2): 158-170.
- 31.- Li D, Held U, Petkau J et al. MRI T2 burden in multiple sclerosis : a plateauing relationship with clinical disability. *Neurology* 2006 May 9; 66 (9): 1384-1389.
- 32.- Wolinsky JS, Narayana PA. Magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis: window into the diseased brain. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 247-251.
- 33.- Mathiesen H, Jonson A, Tscherning T et al. Correlation of global N-acetyl aspartate with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2006 Apr; 63 (4): 533-6.
- 34.- Oreja-Guevara C, Charil A, Caputo D, Cavarretta R, Sormani M, Filippi M. Magnetization transfer magnetic resonance imaging and clinical changes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006 May; 63 (5): 736-740.
- 35.- Izquierdo G: Estudio del líquido cefalorraquídeo en la esclerosis múltiple. Utilidad en el diagnóstico. En: *Esclerosis Múltiple. Una aproximación multidisciplinaria*. Fernández O (edit.). ARKE 144 SL. Madrid. 1994: 247-264.
- 36.- Gary S. Gronseth, Eric JA. Practice Parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. 1999.
- 37.- Aidar R, Suzuki F. Vestibular evoked myogenic potential: new perspectives in multiple sclerosis. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)*. 2005 Jan-Feb; 71 (1):48-54.

38.- McDonald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-127.

39.- Izquierdo G, Campoy F, Mir J, Quesada MA. Resonancia magnética y esclerosis múltiple. *Neurología* 1992; 7: 84.

40.- Cúter GR, Baier ML, Rudick RA et al. Development of the múltiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999; 122: 871-882.

41.- Izquierdo G, Hauw JJ, Lyon-Caen O et al. Analyse Clinique de 70 cas Neuro-Pathologiques de Sclerose en Plaques. *Rev Neurol (París)* 1985; 141: 546-552.

42.- Casanova V, Coret F, Landete M, Burgal M. Afectación axonal en la EM. Conceptos actuales. *Rev Neurol* 2000; 30 (10): 972-976.

43.- Alam SM, Kyriakides T, Lawden M, Newman PK. Methylprednisolone in múltiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high doses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1219-1220.

44.- Achiron A, Barak Y, Goren M et al. Intravenous immune globulin in múltiple sclerosis: clinical and neuroradiological results and implications for possible mechanisms of action. *Clin Exp Immunol* 1996; 104 (suppl 1): 67-70.

45.- Casado V, Martínez-Yélamos J, Martínez-Yélamos A et al. ¿Cuánto cuesta un brote de esclerosis múltiple en Cataluña?. *Neurología* 2006; 21 (7): 341- 347.

46.- Henze T. Managing specific symptoms in people with multiple sclerosis. *Int MS J* 2005 Aug; 12 (2):60-68.

47.- Oliver TR, Douglas CM, David BM. And the Immunization Panel of the Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. *Immunization and MS. American Academy of Neurology* 2002.

48.- Gooding DS, Frohman EM, Garmany GP et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. American Academy of Neurology 2001.

49.- Sociedad Española de Neurología (Grupo de Estudio de Enfermedades Desmielinizantes). Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple 2003. Barcelona, Prous Science. 2003.

50.- Ruiz Peña JL, Izquierdo Ayuso G. Mitoxantrona, una nueva realidad. Rev Neurol 2003; vol 36 (7): 698.

51.- Ruiz Peña JL, Izquierdo Ayuso G. Inmunosupresores y esclerosis múltiple. Rev Neurol 2002; vol 35 (4): 373.

52.- Forman E, Havrdova E, Lublin F et al. Most patients with multiple sclerosis or a clinically isolated demyelinating síndrome should be treated at the time of diagnosis. Arch Neurol. 2006 Apr; 63 (4): 614-619.

53.- Bergamaschi R. Prognosis of multiple sclerosis: clinical factors predicting the late evolution for an early treatment decision. Expert Rev Neurother 2006 Mar; 6 (3): 357-364.

54.- Then B, Kuempfel T, Schumann E et al. Monthly i.v methylprednisolone in relapsing-remitting MS. Reduction of enhancing lesions, T2 lesion volume and plasma prolactin concentrations. BMC Neurol 2006 May 23; 6 (1): 19.

55.- Perini P, Calabrese M, Tiberio M, Ranzato F, Battistin L, Gallo P. Mitoxantrona versus cyclophosphamide in secondary-progressive múltiple sclerosis: A comparative study. J Neurol. 2006 Apr 11 (Epub Portada de la publicación).

56.- Rieckmann P. Neurodegeneracion and clinical relevance for early treatment in multiple sclerosis. Int MS J 2005 Aug; 12 (2);42-51.

57.- Kapoor R. Neuroprotection in multiple sclerosis: therapeutic strategies and clinical trial design. *Curr Opin Neurol* 2006 Jun; 19 (3): 255-259.

58.- Stangel M, Trebst C. Remyelination strategies: new advancements toward a regenerative treatment in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006 May; 6 (3): 229-235.

59.- Yadav V, Bourdette D. Complementary and alternative medicine: is there a role in multiple sclerosis?. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006 May ;6 (3): 259-267.

60.- International Working Group for Treatment Optimization in MS. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *Eur J Neurol* 2006; 13: 61-71.

61.- Fernández O, Fernández-Sánchez V, Mayorga C et al. Respuesta al interferon beta en la esclerosis múltiple asociada con la discapacidad previa al tratamiento. *Rev Neurol* 2006; 43: 322-329.

62.- Izquierdo G, Medina-Redondo F. Interferon beta en la esclerosis múltiple. Estimación del coste a medio y largo plazo en relación con el beneficio del tratamiento. *Pharmacoeconomics-Spanish Research Articles* 2005; 2 (1): 21-29.

63.- Kobelt G, Berg J, Lindgren L, Fredrikson S, Jönsson J. Cost and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2006; 77: 918-926.

64.- Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is lower than previously reported. *Neurology*. 2006 Jan 24;66 (2):172-177.

65.- Marrie R.A, Cutter G, Tyry T, Vollmer T, Campagnolo D. Does multiple sclerosis-associated disability differ between races?. *Neurology* 2006 Apr 25; 66 (8):1235-40.

66.- Khan F, McPhail T, Brand C, Turner-Stokes L, Kilpatrick T. Multiple sclerosis: disability profile and quality of life an Australian community cohort. *Int J Rehabil Res* 2006 Jun; 29 (2): 87-96.

67.- Delgado Mendilivar JM, Cárdenas Díaz JC, Fernández Torico JM, Navarro Mascarell G, Izquierdo Ayuso G. Estudio de la calidad de vida en la Esclerosis Múltiple. *Rev Neurol* 2005; 41 (5): 257-261.

68.- Martín González R. El neurólogo ante la ley de dependencia. *Neurología* 2006; 21 (7): 335-340.

69.- Bronnum-Hansen H, Stenager E, Hansen T, Koch-Herriksen H. Survival and mortality rates among Danes with MS. *Int MS J* 2006 May; 13 (2):66-71.

70.- Oliveras de la Riva C, Aragonés JM, Mercadé J. Estudio de la incidencia relativa y absoluta de la esclerosis múltiple en nuestra región. *An Med Cir (Barcelona)* 1968; 54: 13-15.

71.- Miró J, Rebollo M, Combarros O, Polo JM, Leno C, Berciano J. Esclerosis Múltiple en Cantabria. Estudio retrospectivo de 30 casos. *Rev Clin Esp* 1984; 175: 153-156.

72.- Fernández O, Izquierdo G, Campos VM, Pastor M. Epidemiología de la esclerosis múltiple en la provincia de Málaga (España). Un estudio de prevalencia. *Neurología (Barna)* 1986; 1: 3-5.

73- Barduzal S, Oliveros A, Manubens JM, Morales F. Esclerosis Múltiple: estudio epidemiológico retrospectivo en Aragón (1975-85). *Neurología (Barna)* 1988; 3 (suppl): 57.

74.- Ruiz JJ, Otín A, López JT, Cacho J. Epidemiología de la esclerosis múltiple (Salamanca y Zamora). *Neurología (Barna)* 1988; 3 (suppl): 57.

75.- Martín R, Matías-Guiu J, Calatayud E, Moltó JM, Insa R, Aranaz J. Epidemiología de la esclerosis múltiple en la comarca de Alcoy (Alicante). *Neurología (Esp.)* 1988; 3: 56-7.

76.- Bufill E, Blesa R. High prevalence of múltiple sclerosis in Catalanian area. Internacional MS conference, Roma 1988.

77.- Uría DF, Virgala P, Alonso P, Crespo JR, Calatayud T, Arribas JM. Epidemiología de la esclerosis múltiple en Asturias. Neurología 1991; 6: 41-45.

78. Rivera C. Epidemiología de la esclerosis múltiple en el área sanitaria de Alcoy. Estudio de prevalencia e incidencia desde 1986-1991. Tesis Doctoral. Universidad de Alicante. 1991.

79.- Fernández O, Luque G, San Román C, Bravo M, Dean G. The prevalence of múltiple sclerosis in the sanitary district of Vélez-Málaga, souther spain. Neurology 1994; 44: 425-429.

80.- Sempere AP, Clavería LE, Duarte J, Coria F, Cabezas C. Múltiple sclerosis in Spain. Neurology (letter) 1995; 45: 202.

81.- Bufill E, Blesa R, Galán I, Dean G. Prevalence of múltiple sclerosis in the region of Osona, Catalonia, norther Spain. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 58: 577-581.

82.- Modrego PJ, Pina MA, López A, Errea JM. Prevalence of múltiple sclerosis in the province of Teruel, Spain. J Neurol 1997; 24: 182-185.

83.- Uría DF, Calatayud MT, Virgala P, Díaz A, Chamizo C, Dean G. Múltiple sclerosis in Gijón health district, Asturias, norther Spain. Acta Neurol Scand 1997; 96: 375-379.

84.- Callén A, Turbau A, Martínez-Yélamos G, Martín Ozaeta G, Hernández Regadera, Arbizu T. Estudio de la incidencia de la esclerosis múltiple en la región sanitaria Costa de Ponent durante 10 años consecutivos. Neurología 1999; 14(10): 79.

85.- Mallada Frenchin J, Matías-Guiu J, Martín R et al. Incidencia de la esclerosis múltiple en el área sanitaria de Alcoy. Estudio de 12 años (1986-1997). Rev Neurol 2000; 30 (12): 1128-1131.

86.- Mallada Frenchin J, Matías-Guiu J, Martín R et al. Prevalencia de la esclerosis múltiple en el área sanitaria de Alcoy. Rev Neurol 2000; 30 (12) : 1131-1134.

87.- Sosa M, Betancor P, Rosas C, Navarro MC. La esclerosis múltiple en la provincia de Las Palmas. Arch Neurobiol 1983; 46: 161-166.

88.- Confavreux C, Darchy P, Alperovitch A, Aimard G, Devic M. Le Sudest français, zone de haut risque de sclerose en plaques?. Presse Medicale 1987; 16: 622-623.

89.- Granieri E, Malagu S, Caseta I et al. Múltiple sclerosis in Italy. A reappraisal of incidence and prevalence in Ferrara. Arch Neurol 1996 ; 53 (8): 793-798.

90.- Pugliatti M, Soptgiu S, Solinas G et al. Multiple sclerosis epidemiology in Sardinia: evidence for true increasing risk. Acta Neurol Scand 2001; 103 (1): 20-26.

91.- Marrosu MG, Murru MR, Costa G et al. Multiple sclerosis in Sardinia is asociated and in linkage disequilibrium with HLA-DR3 and –DR4 alleles. Am J Hum Genet 1997; 61 (2): 454-457.

92- Alter M, Kahana E, Zilber N, Miller A. Múltiple sclerosis frecuency in Israel´s populations. Neurology. 2006 Apr 11; 66 (7):1061-1066.

93.- Ayuntamientos de Lanzarote. Avances en las Revisiones Padronales a 1 de enero de 2006.

94- Instituto Canario de Estadística (ISTAC): Encuesta de Población. Canarias 1996. Matrimonios, nacimientos y defunciones. Disponible en [www.istac.org](http://www.istac.org).

95.- Instituto Nacional de Estadística (INE): Cifras Oficiales de la Población Española (1996-2005). Disponible en [www.ine.es](http://www.ine.es).

96.- Oficina de Ordenación Turística del Cabildo de Lanzarote: Cifras de oferta alojativa, disponible en [www.datosdelanzarote.com](http://www.datosdelanzarote.com).

97.- Asociación Insular de Empresarios de Hoteles y Apartamentos de Lanzarote (ASOLAN): Cifras de ocupación de establecimientos alojativos de Lanzarote.

98.- Instituto Geográfico Nacional: Superficie de Lanzarote según municipio.

99.- Martín Andrés A, Luna del Castillo JD (edit). Bioestadística para las Ciencias de la Salud. Ediciones Norma-Capitel 1ª edición (5ª), Madrid, 2004.

100.- Martín Andrés A, Sánchez Quevedo MJ, Tapia García JM, Silva Mato A. On the validity condition of the chi-squared in 2x2 tables, 2004. (pendiente de publicar).

101.- Kastenbaum MA, Hoel DG, Bowman KO. Sample size requirements: one-way analysis of variance. Biometrika 1970; 57: 421- 430.

102.- Tapia Granados JA. Incidencia: concepto, terminología y análisis dimensional. Med Clin (Barc) 1994.

103- Tapia Granados JA. Medidas de prevalencia y relación incidencia-prevalencia. Med Clin (Barc) 1995;105:216-218.

104.- Rothman KJ. Modern Epidemyology. Bonston: Little Brown & Co.1986.

105.- Colimón KM (edit.). Fundamentos de epidemiología (2ª ed), Madrid; Díaz de Santos:1990.

106.- Argimón Payes JM, Jiménez Villa J (edit.). Métodos de Investigación Clínica y Epidemiológica (2ª ed) Madrid. Haucourt 2000.

107.- De Irala-Estévez J, Martínez-Gonzalez MA." Errores en la estimación de medidas de asociación en estudios epidemiológicos". De Irala Estévez J,



Martín González MA, Seguí Gómez M (edit). Epidemiología Aplicada. Editorial Ariel Ciencias Médicas, Barcelona 2005; 262-272.

108.- JR García MD, S. Rodríguez MD, Sosa Henríquez MD et al. Prevalence of Múltiple Sclerosis in Lanzarote (Canary Islands). Neurology 1989; 39: 265-7.

109.- Hernández MA. Epidemiology of múltiple sclerosis in the Canary Islands (Spain). A study on the island of La Palma. J Neurol (2002); 249:1378-1381.

110.- Aladro Y, Alemany MJ, Pérez-Vieitez MC et al. Prevalence e incidence of Múltiple Sclerosis in Las Palmas, Canary Islands, Spain. Neuroepidemiology 2005; 21:70-75.

111.- Rosati G, Aiello I, Pirastru MI et al. Epidemiology of Múltiple Sclerosis in Northwestern Sardinia: Futher evidence for higer frecuency in Sardinians compared to Other Italians. Neuroepidemiology 1996;15: 10-19.

112.- Grimaldi LM, Salemi G, Grimaldi G et al. High incidence and increasing prevalence of MS in Enna (Sicily), southern Italy. Neurology 2001;57: 1891-1893.

113.- Nicoletti A, Lo Bartolo ML, Lo Fermo S et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Catania, Sicily. Neurology 2001; 56: 62-66.

114.- Pugliatti M, Rosati G, Carton H et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europa. Eur J Neurol.2006 Jul; 13 (7): 700-722.

115.- Kurtzke JF, Heltberg A. Multiple sclerosis in the Feroe Islands: an epitome. J Clin Epidemiol 2001; 54: 1-22.

116.- Kurtzke JF. Data registries on selected segments of the populations: Veterans. In: Shoenberg BS (ed). Neurological Epidemiology: Principies and clinical applications. Raven Press, New York, 1978: 55-67.

117.- Rosati G, Aiello I, Hanm L et al. Incidence of multiple sclerosis in the town of Sassari, Sardinia, 1965 to 1985: evidence for increasing occurrence of the disease. *Neurology* 1988; 38: 384-388.

118.- Renzato F, Perini P, Tzintzeva E et al. Increasing frequency of multiple sclerosis in Padova, Italy: a 30 years epidemiological survey. *Multiple Sclerosis* 2003; vol 9 (4): 387-392.

119.- Granieri E, Caretta I, Govoni V et al. The increasing incidence and prevalence of MS in a Sardinian province. *Neurology* 2000; 55: 842-848.

120.- Poser S, Stinckeo B, Kirtsch U et al. Increasing incidence of multiple sclerosis in south Lower Saxony, Germany. *Neuroepidemiology* 1998; 8 (4): 207-213.

121.- Graitten N, Glad SB, Aaseth JH et al. A 50 years follow-up of the incidence of multiple sclerosis, in Hordeland County, Norway. *Neurology* 2006; 66: 182-186.

122.- Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S et al. Possible increasing risk of multiple sclerosis in Catania, Sicily. *Neurology* 2005; 65: 1259-1263.

123.- Sumelanti L, Tienari PJ, Hakama H et al. Multiple Sclerosis in Finland: incidence trends and differences in relapsing remitting and primary progressive diseases courses. *Journal Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2003; 74: 25-28.

124.- Sundström P, Nyström L, Forsgren L. Incidence (1988-97) and prevalence (1997) of multiple sclerosis in Västerbotten County in northern Sweden. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2003; 74: 29-32.

125.- Savattieri G, Salemi G, Ragonese P et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in the city of Moncada, Italy. *Journal of Neurology* 1997; 241 (1): 40-43.

