

Estado actual de la esclerosis múltiple en Colombia

Current state of multiple sclerosis in Colombia

Cheryl E. Jiménez-Pérez (1), Luis A. Zarco-Montero (2), Camilo Castañeda-Cardona (3), Margarita Otálora Esteban (4), Andrea Martínez (5), Diego Rosselli (6)

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Dos estudios epidemiológicos de esclerosis múltiple (EM) la describen como de bajo riesgo en Colombia. Hay, sin embargo, nuevos sistemas de información que permiten una aproximación más precisa.

OBJETIVO: Estimar la prevalencia nacional de EM, así como por regiones del país, y analizar los costos de los fármacos usados en Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se obtuvieron datos del Registro Individual de Prestación de Servicios de Salud (RIPS), con el código diagnóstico G35X para esclerosis múltiple, tomando los diagnósticos confirmados nuevos y repetidos entre 2009 y 2013, por sexo, grupo etario y departamento. Para el análisis de medicamentos se usó la base de datos Sismed del 2014, incluyendo los fármacos disponibles en Colombia: interferón beta-1A, interferón beta-1B, acetato de glatiramer, natalizumab, fingolimod y mitoxantrona.

RESULTADOS: Según los RIPS, en Colombia se atendieron, en el período 2009-2013, un total de 3.462 personas con diagnóstico de esclerosis múltiple. La prevalencia nacional para el período fue de 7,52/100.000, con las cifras más altas en Bogotá (16,25), donde se atendieron 1.213 pacientes, seguido de los departamentos del Quindío (13,03) y Risaralda (11,18). La mayor proporción de pacientes se encuentra entre los 50 y 54 años de edad, y las mujeres representan más del 70%. Adicionalmente, en 2014 se invirtieron 86.000 millones de pesos (43 millones de dólares) en medicamentos para esclerosis múltiple, lo que equivale a cerca de 25 millones por paciente.

CONCLUSIÓN: Colombia podría ser un país con riesgo intermedio para esclerosis múltiple, una enfermedad que acarrea altos costos para el sistema de salud.

PALABRAS CLAVE: Colombia, costos de medicamentos, economía, epidemiología, esclerosis múltiple, prevalencia (DECS).

SUMMARY

INTRODUCTION: Two local epidemiological studies describe Colombia as low risk for multiple sclerosis (MS). New information systems, which allow for a more accurate approximation, are currently available.

OBJECTIVE: To estimate the national prevalence of MS, as well as by regions, and to analyze national drug costs.

MATERIALS AND METHODS: We obtained data from the Individual Registry of Health care provision (RIPS), with the diagnosis code G35x for multiple sclerosis, taking the confirmed new and repeated diagnoses between 2009 and 2013, by gender, age group and geographical location. For the analysis of medications, we use the

- (1) Residente de Neurología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá.
- (2) Neurólogo. Profesor de Neurología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá.
- (3) Neurólogo. Asistente de Investigación, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá.
- (4) Médica. Asistente de Investigación, Departamento de Epidemiología y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá.
- (5) Estudiante XII semestre de Medicina, Departamento de Epidemiología y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá.
- (6) Neurólogo. Profesor Asociado de Economía de la Salud, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá.

database SISMED 2014 searching for all drugs available in Colombia: interferon beta 1A, interferon beta 1B, glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone and fingolimod.

RESULTS: According to the RIPS, 3,462 patients with diagnosis of MS contacted the health system in Colombia during the period 2009-2013. The national prevalence for the period was 7.52 / 100,000, with the highest figure in Bogota (16.25) with 1213 patients, followed by Quindío (13.03) and Risaralda (11.18). The largest proportion of patients were in the 50 to 54 years age group, and 70% were women. Additionally, in 2014 Colombia spent COP \$ 86 billion pesos (43 million US dollars) for MS drugs, around US\$12,500 per patient/year.

CONCLUSION: Colombia is a country with intermediate risk for MS, a disease that implies a high direct cost for the health system.

KEY WORDS. Colombia, drug costs, economic, epidemiology, multiple sclerosis, prevalence (MeSH).

INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente se ha considerado que Colombia tiene una baja prevalencia de esclerosis múltiple (1-4), para el año 2000 se estimó una prevalencia en cinco departamentos del país que variaba entre 1,48 y 4,89 por cada 100.000 habitantes (1), mientras que en Bogotá la prevalencia para el 2002 se estimó en 4,41 por cada 100.000 habitantes (2). Esta prevalencia es más baja que en países del hemisferio norte como Escocia (con 150 y más por 100.000 habitantes), Islandia (con 92), o Canadá (donde diversos estudios muestran prevalencias entre 55 y 248 por 100.000), o países del hemisferio sur como Uruguay (con 30) o la isla australiana de Tasmania (68 por 100.000) (5). La razón de si esta baja prevalencia en el país es el resultado del subregistro, o es debida al gradiente de latitud norte-sur, sigue siendo debatida (3, 5).

A pesar de la brecha de prevalencias con países subtropicales, el espectro clínico de la esclerosis múltiple en Colombia es, según el estudio de Toro et al. (3) similar al encontrado en Europa y Norteamérica. En los países latinoamericanos la forma de presentación más frecuente es la recaída-remisión, con síntomas motores como la presentación más común, seguida de neuritis óptica (4).

Debido al compromiso neurológico que conlleva, la esclerosis múltiple se considera una enfermedad incapacitante, que compromete la calidad de vida en aspectos tanto físicos como emocionales y sociales del paciente y de sus cuidadores (6, 7). El estado de leve discapacidad encontrado en población latina es más prevalente que en otros países, dicha diferencia puede deberse a factores ambientales, relacionados con las técnicas de diagnóstico, estructura socioeconómica y facilidad de acceso a los servicios de salud (4).

Se ha encontrado que los alelos HLA-DRB1 contribuyen a la susceptibilidad a la esclerosis múltiple en colombianos portadores, lo que es concordante con otros estudios (8). A pesar de ello, la diversidad genética y racial de la población

colombiana dificulta la asociación genética con el complejo de enfermedades tipo esclerosis múltiple (3).

Pese a su baja prevalencia en regiones del trópico, la esclerosis múltiple es una enfermedad que acarrea costos elevados para el sistema de salud, no solo en términos de medicamentos, sino además en recaídas y gastos adicionales a la rehabilitación (9). Tres países latinoamericanos: Brasil, Argentina y Colombia, la catalogan como una enfermedad de alto costo, el cual varía según la fase de la enfermedad en la que se encuentre y puede variar entre US\$6.511 y US\$77.938 por paciente al año. Como ocurre en otras condiciones, los costos difieren de un país a otro (10).

A pesar de que se han publicado dos estudios epidemiológicos de esclerosis múltiple en el país (1, 2), la prevalencia en algunas zonas principalmente rurales aún no ha sido estudiada (3). El presente estudio busca establecer el estado actual de la esclerosis múltiple en Colombia, realizando una estimación de la prevalencia de la enfermedad, así como un análisis de los fármacos más empleados y el costo que representan para el sistema de salud colombiano.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio tiene dos componentes, el primero fue realizar una estimación de la prevalencia de la esclerosis múltiple en Colombia y el segundo analizar los fármacos utilizados en el tratamiento para la enfermedad en nuestro país.

Para el cálculo de la prevalencia de la enfermedad en Colombia se llevó a cabo una consulta del Sistema de Información de la Protección Social (Sispro), cuya fuente principal es el Registro Individual de Prestación de Servicios de Salud (RIPS), creados para reunir y centralizar la información concerniente al sistema de salud. Algunos artículos publicados en revistas indexadas (9, 11) han utilizado los RIPS para diferentes propósitos. La consulta incluyó el código diagnóstico G35X: esclerosis múltiple; se utilizó como filtro diagnóstico “confirmado nuevo” y “confirmado repetido”, y se analizaron los años 2009 a 2013. Adicional-

mente, se discriminaron los datos por departamento, sexo y grupo etario. Para estimar la prevalencia se usaron, como denominador, los datos poblacionales del Departamento Nacional de Estadística (DANE), obtenidos a partir de su página en Internet (www.dane.gov.co).

En el análisis del uso de medicamentos se utilizó la base de datos Sismed, en la que se hizo la búsqueda de los fármacos empleados y disponibles para el manejo de esclerosis múltiple en Colombia en el año 2014: interferón beta-1A, interferón beta-1B, acetato de glatiramer, natalizumab, fingolimod y mitoxantrona. Se tomaron todas las ventas realizadas tanto en el canal institucional de laboratorio como en el canal comercial que, en medicamentos de alto costo, representan el total de las ventas nacionales.

RESULTADOS

La consulta de la base de los RIPS mostró un total de 3.462 pacientes atendidos con diagnóstico presuntivo o confirmado de esclerosis múltiple en Colombia entre los años 2009 y 2013, lo que representaría una prevalencia media para el período de 7,52 por cada 100.000 habitantes.

La proporción mayor de pacientes, según su grupo etario, se encuentra entre los 40 y 50 años de edad, con una prevalencia estimada de 24,64 por cada 100.000, mientras que la población joven entre la primera y segunda década de la vida presenta las cifras más bajas, principalmente en la edad infantil (Tabla 1). Las regiones con mayores tasas de esclerosis múltiple son: Bogotá, Quindío y Risaralda, mientras que las de tasas más bajas son Putumayo, la Amazonía, Chocó, y la isla de San Andrés sin casos reportados en este periodo (Tabla 2, Figura 1).

Al evaluar el comportamiento de la enfermedad según el sexo, las mujeres representaron el 70,4 % de todos los pacientes diagnosticados, con una razón mujer/hombre promedio para los cinco años de 2,38 mujeres por cada hombre.

Por medio de la base de datos Sismed se pudieron estimar los costos farmacológicos para el año 2014, encontrando que se invirtieron 85.990.322.849 pesos colombianos, equivalentes a 42.952.209 dólares estadounidenses a la tasa de cambio media para 2014 de USD1 = \$2.002, en medicamentos para esclerosis múltiple en el país. El interferón beta-1A es responsable del 32% de este costo total (Tabla 3).

Tabla 1. Pacientes atendidos con diagnóstico principal de esclerosis múltiple según grupo etario entre 2009 y 2013

Grupo etario	2009	2010	2011	2012	2013	Total Pacientes	Prevalencia
0 a 4	2		3	5	1	11	0,26
5 a 9	4		5	6	2	16	0,37
10 a 14	8	9	8	6	6	29	0,66
15 a 19	22	25	16	26	27	90	2,06
20 a 24	41	58	66	62	51	169	4,13
25 a 29	89	89	82	99	117	295	8,00
30 a 34	99	101	135	146	160	403	12,13
35 a 39	125	147	158	171	186	489	16,34
40 a 44	152	166	179	225	209	552	18,93
45 a 49	147	176	207	225	233	606	21,95
50 a 54	127	166	212	218	204	583	24,64
55 a 59	72	130	120	161	164	422	22,23
60 a 64	49	68	95	108	97	275	18,63
65 a 69	21	37	52	57	57	161	14,58
70 a 74	10	27	28	32	30	103	12,11
75 a 79	5	12	13	11	13	45	7,39
80 o más	7	8	12	12	8	44	7,18
Total	980	1.219	1.391	1.570	1.565	3.462	7,52

La columna del total de pacientes no corresponde a la sumatoria, sino al número de personas atendidas en algún momento del quinquenio. La prevalencia se calcula con la población media del periodo como denominador.

Tabla 2. Número de pacientes atendidos y prevalencia estimada de esclerosis múltiple entre los años 2009 y 2013 por departamentos en Colombia

Departamento	Pacientes	Prevalencia
Bogotá, D. C.	1213	16,25
Quindío	72	13,03
Risaralda	104	11,18
Boyacá	134	10,56
Caldas	91	9,28
Atlántico	190	8,11
Valle del Cauca	308	6,95
Antioquia	419	6,82
Santander	137	6,78
Cundinamarca	141	5,60
Meta	43	4,84
Cesar	47	4,80
La Guajira	37	4,37
Cauca	57	4,28
Nariño	70	4,21
Magdalena	51	4,20
Huila	44	4,01
Córdoba	62	3,85
Norte de Santander	49	3,74
Tolima	51	3,66
Sucre	27	3,30
Bolívar	64	3,19
Casanare	7	2,11
Caquetá	8	1,76
Arauca	4	1,60
Putumayo	5	1,51
Amazonía*	4	1,23
Chocó	5	1,04
San Andrés	0	0,00
Total general	3.462	7,52

* La Amazonía comprende: Amazonas, Guainía y Vaupés

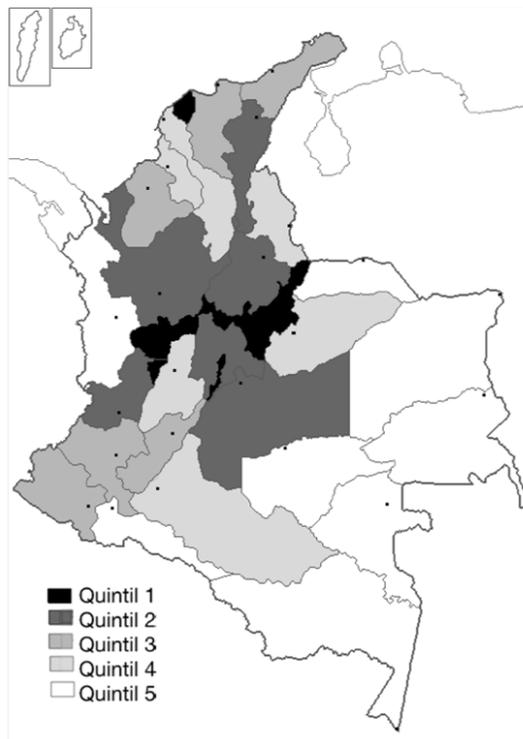


Figura 1. Distribución de la esclerosis múltiple en los departamentos de Colombia por quintiles de prevalencia en los años 2009 a 2013

Quintiles de prevalencia: Q1 (más de 8,0); Q2 (4,5-7,9); Q3 (3,8-4,4); Q4 (1,7-3,7); Q5 (1,6 o menos) por 100.000 habitantes.

Tabla 3. Venta de fármacos relacionados con esclerosis múltiple en Colombia 201

(Los costos se expresan en dólares estadounidenses: USD1 = \$2.002)

Medicamento	Total en pesos	Total en dólares
Mitoxantrona	187.018.709	93.416
Interferón beta-1A	27.885.307.176	13.928.725
Interferón beta-1B	20.497.885.550	10.238.704
Glatiramero	4.584.650.545	2.290.035
Natalizumab	9.288.333.989	4.639.527
Fingolimod	23.547.126.881	11.761.802
Total	85.990.322.849	42.952.209

DISCUSIÓN

El presente estudio determinó que la prevalencia de esclerosis múltiple en Colombia podría ser más elevada de lo que han estimado estudios previos, y que el país podría encontrarse en riesgo intermedio, con una prevalencia nacional de 7,52 por cada 100.000 habitantes. Kurtzke considera zonas de riesgo intermedio aquellas entre 5 y 15 por cada 100.000 habitantes (12). Al comparar esta prevalencia con la de otros países latinoamericanos, se encuentra que naciones como Argentina (con prevalencia de 13,6-19,6 por 100.000), Brasil (16,0) Chile (11,7) y Cuba (10,0) reportan mayores prevalencias que la nuestra, mientras que Perú (7,7) tiene una prevalencia similar, y tanto Ecuador (3,2) como México (1,6) cuentan con las más bajas de la región (4).

Analizando la distribución de esclerosis múltiple por departamentos, se encontró la mayor prevalencia en Bogotá; según este trabajo, la prevalencia es cuatro veces más alta que la encontrada en el 2007 (2), lo cual puede deberse a la movilización de la población desde múltiples regiones de país a centros especializados de mayor nivel. En orden decreciente, las tasas más altas se encuentran en Quindío y Risaralda. Por otro lado, departamentos de la región amazónica como Putumayo y Amazonía se encuentran dentro del quintil más bajo, así como el departamento de Chocó, en la costa pacífica. Es difícil hacer una asociación de prevalencia en otras regiones de Colombia, en departamentos de la Región Caribe las prevalencias oscilan entre los quintiles Q1 a Q4, mientras que en otros ubicados en la región pacífica se encuentran entre los quintiles Q2 a Q5.

Asimismo, se encontró mayor prevalencia en mujeres comparada con la obtenida en la población masculina, con una razón de 2,4:1, comportamiento epidemiológico común en diferentes enfermedades autoinmunes (2, 13), un metaanálisis mostró mayor riesgo de mortalidad estandarizado en mujeres, siendo de 3 comparado con hombres, que es de 2,5 (13).

La esclerosis múltiple ha mostrado aumento del riesgo de mortalidad comparado con la población general con un riesgo, de por lo menos el doble (13-16); se estima que alrededor de la mitad de los pacientes mueren por causas relacionadas directamente con la enfermedad (14). El padecer comorbilidades como la diabetes o enfermedad pulmonar crónica aumentan el riesgo (15), y el riesgo de estas comorbilidades se incrementa con la edad (14). La forma progresiva primaria está asociada con la supervivencia más corta (16).

La esclerosis múltiple ha sido catalogada como una enfermedad de alto costo para el sistema de salud (7, 9, 10, 17). En el año 1998 fue la entidad más costosa, con un valor recobrado para el Fondo de Solidaridad y Garantía (Fosyga) de USD19.591.366; y el interferón beta-1A recobró cerca de

US\$8.437.499, convirtiéndolo en el segundo medicamento más costoso para el sistema de salud ese año (17). En el 2014 el costo de los medicamentos para esclerosis múltiple sobrepasó los USD42 millones, un incremento atribuible al ingreso de nuevas tecnologías, por un lado, y a un creciente número de pacientes diagnosticados.

Se identificó al interferón beta-1A como el fármaco más recobrado dentro del grupo evaluado, dado que es un medicamento de primera línea sugerido por guías de práctica clínica latinoamericanas por reducir significativamente la mortalidad (7, 14, 18, 19). Cabe aclarar que estas estimaciones de costos corresponden únicamente a los fármacos, y no incluyen otros costos directos de la enfermedad como rehabilitación, hospitalización por recaídas, gastos por parte del paciente y su familia, o costos indirectos como productividad perdida del paciente y su cuidador.

Una estimación de los costos que representa el tratamiento de esclerosis múltiple por paciente para el sistema de salud colombiano, realizada en 2011, tuvo en cuenta los costos directos de recaídas y rehabilitación. Este estudio mostró que los costos de la enfermedad exceden hasta 75 veces el costo promedio anual de aseguramiento de salud en el país, aunque estos variaron según la fase de la enfermedad (9). Costos elevados para el sistema de salud también se reportan en países como Argentina y Brasil, y aumentan proporcionalmente a la severidad de la enfermedad (10). Pese a ello, una revisión sistemática del estado latinoamericano de la enfermedad revela importantes barreras administrativas en Colombia que dificultan el acceso a pruebas diagnósticas y medicamentos, al igual que ocurre en países como Argentina y Uruguay especialmente en áreas rurales (3).

CONCLUSIÓN

Este estudio permitió realizar una estimación general de la prevalencia de esclerosis múltiple en Colombia, incluyendo a regiones del país nunca antes estudiadas, a partir de los datos obtenidos en la base de datos oficial RIPS. La limitación que tiene este tipo de bases de datos es la probabilidad de un subregistro que subestime un porcentaje de la población no diagnosticada o diagnosticada erróneamente, sobre todo en zonas apartadas donde el acceso a la salud sigue siendo limitado. Asumimos que este subregistro sea menor para esclerosis múltiple que para otras condiciones, ya que al ser una enfermedad de alto costo se requiere el diagnóstico certero a fin de tener acceso a medicamentos. Tampoco se tiene certeza sobre los criterios empleados en cada caso para su diagnóstico. Es probable que una proporción de estos tengan otras condiciones neurológicas como neuromielitis óptica, cuya sintomatología con frecuencia se confunde, y cuya diferenciación mediante la medición de anticuerpos antiacuaporina 4 (20) aún no se ha extendido

en nuestro país. Por otro lado, es preciso estudiar con mayor detalle la distribución de prevalencias en las diferentes regiones el país, así como realizar estudios de costo-efectividad específicos para esclerosis múltiple en el país que sirvan de guía a la hora de tomar decisiones en la práctica médica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. SÁNCHEZ JL, AGUIRRE C, ARCOS-BURGOS OM, JIMÉNEZ I, JIMÉNEZ M, LEÓN F, ET AL. Prevalencia de la esclerosis múltiple en Colombia. *Rev Neurol*. 2000;31:1101-3.
2. TORO J, SARMIENTO OL, DÍAZ DEL CASTILLO A, SATIZÁBAL CL, RAMÍREZ JD, MONTENEGRO AC, ET AL. Prevalence of multiple sclerosis in Bogotá, Colombia. *Neuroepidemiology* 2007;28:33-8.
3. TORO J, CÁRDENAS S, FERNANDO MARTÍNEZ C, URRUTIA J, DÍAZ C. Multiple sclerosis in Colombia and other Latin American Countries. *Mult Scler Relat Disord*. 2013;2:80-9.
4. OJEDA E, DÍAZ-CORTÉS D, ROSALES D, DUARTE-REY C, ANAYA JM, ROJAS-VILLARRAGA A. Prevalence and clinical features of multiple sclerosis in Latin America. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115:381-7.
5. ROSATI G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci*. 2001;22:117-39.
6. HINCAPIÉ-ZAPATA ME, SUÁREZ-ESCUADERO JC, PINEDA-TAMAYO R, ANAYA JM. Calidad de vida en esclerosis múltiple y otras enfermedades crónicas autoinmunes y no autoinmunes. *Rev Neurol*. 2009;48:225-30.
7. ZARCO LA, MILLÁN SP, LONDOÑO D, PARADA L, TABORDA A, BORDA MG. Costo-efectividad del tratamiento con interferón beta en pacientes con síndrome clínico aislado de alto riesgo en Colombia. *Biomédica* 2014;34:110-7.
8. ROJAS O-L, ROJAS-VILLARRAGA A, CRUZ-TAPIAS P, SÁNCHEZ JL, SUÁREZ-ESCUADERO J-C, PATARROYO M-A, ET AL. HLA class II polymorphism in Latin American patients with multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2010;9:407-13.
9. ROMERO M, ARANGO C, ALVIS N, SUÁREZ JC, DUQUE A. Costos de la esclerosis múltiple en Colombia. *Value Health* 2011;14:48-50.
10. ROMANO M, MACHNICKI G, ROJAS JI, FRIDER N, CORREALE J. There is much to be learnt about the costs of multiple sclerosis in Latin America. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71:549-55.
11. VILLA-CAMACHO JC, VARGAS-ZAMBRANO JC, GONZÁLEZ JM. Modelo de detección de anticuerpos neutralizantes contra IFN- β mediante citometría de flujo. *Biomédica* 2012;32:617-22.
12. KURTZKE F. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one. *Acta Neurol Scand*. 1975;51:110-36.
13. MANOUCHEHRINIA A, TANASESCU R, TENCH CR, CONSTANTINESCU CS. Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015:1-8.
14. SCALFARI A, KNAPPERTZ V, CUTTER G, GOODIN DS, ASHTON R, EBERS GC. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2013;81:184-92.
15. MARRIE RA, ELLIOTT L, COSSOY M, BLANCHARD J, LEUNG S, YU N. Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology* 2015;85:240-7.
16. SMESTAD C, SANDVIK L, CELIUS EG. Excess mortality and cause of death in a cohort of Norwegian multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2009;15:1263-70.
17. CUBILLOS L, ALFONSO EA. Análisis descriptivo preliminar de los recobros en el Sistema General de Seguridad Social en Salud 2002 a 2005. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2005. Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/Analisis%20Descriptivo%20Preliminar%20de%20los%20Recobros.pdf> (Última consulta: julio 12 de 2014).
18. HUBER AK, DUNCKER PC, IRANI DN. The conundrum of interferon- β non-responsiveness in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cytokine* 2015;74:228-36.
19. CORREALE J, ABAD P, ALVARENGA R, ALVES-LEÓN S, ARMAS E, BARAHONA J, ET AL. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis in Latin America: Practical recommendations for treatment optimization. *J Neurol Sci*. 2014;339:196-206.
20. RUIZ-GAVIRIA R, BARACALDO I, CASTAÑEDA C, RUIZ-PATIÑO A, ACOSTA-HERNÁNDEZ A, ROSSELLI D. Specificity and sensitivity of aquaporin 4 antibody detection tests in patients with neuromyelitis optica: a meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 4:345-9.