

ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN LA ARGENTINA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS

JUAN IGNACIO ROJAS, LILIANA PATRUCCO, EDGARDO CRISTIANO

Servicio de Neurología, Clínica de Esclerosis Múltiple, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires

Resumen Escasos estudios describen la distribución de la esclerosis múltiple (EM) en América del Sur. El objetivo del presente trabajo fue realizar un análisis epidemiológico de la EM en la Argentina mediante una revisión sistemática de las publicaciones y meta-análisis. Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos electrónicas y listas de referencias sobre el tema. La misma se dirigió principalmente a estudios sobre aspectos epidemiológicos de la EM en la Argentina en los cuales fuese posible realizar una evaluación de su calidad. Se usó *StatsDirect* para el análisis. Se evaluaron 275 estudios de los que 15 fueron incluidos. La prevalencia, analizada en 4 estudios, fue de 17 casos cada 100 000 habitantes. La incidencia hospitalaria solo fue descrita en un estudio prospectivo de base hospitalaria, siendo de 1.76 casos/100 000 persona-año; 65.5% de los casos descriptos fueron recaídas y remisiones de EM, 21.5% EM secundaria progresiva, 10.6% EM primaria progresiva y 2.4 EM progresiva con recaídas. La relación mujer/hombre fue de 1.55 en el meta-análisis. Ningún estudio informó datos de mortalidad. Presentamos este estudio con el fin de conocer los aspectos epidemiológicos de la EM en la Argentina. Futuras investigaciones poblacionales contribuirán a incrementar los datos y profundizar el conocimiento sobre la misma.

Palabras clave: esclerosis múltiple, Argentina, epidemiología, revisión sistemática, meta-análisis

Abstract *Multiple sclerosis in Argentina. Systematic review and meta-analysis.* The objective of the present study was to perform a systematic review and a meta-analysis in order to determine the epidemiological profile of multiple sclerosis (MS) in Argentina. A systematic search was performed in electronic databases and lists of references, focused on epidemiological studies of MS in Argentina. Data obtained were analyzed with the *StatsDirect* software. A total of 275 studies were retrieved of which 15 included. The prevalence was described in 4 studies, most of them reported a prevalence of 17 cases per 100 000 inhabitants. The incidence, prospectively described in one hospital based study, was 1.76 cases per 100 000 persons-years. In this study, 65.5% of cases were relapsing-remitting MS, 21.5% secondary progressive, 10.6% primary progressive and 2.4 progressive with relapsing MS. Female/male ratio was 1.55. This study provided information regarding the epidemiological feature of MS in Argentina. Future researches will contribute to increase the number of recorded cases, and the knowledge on the behavior of this disease in the country.

Key words: multiple sclerosis, Argentina, epidemiology, systematic review, meta-analysis

Los estudios poblacionales en esclerosis múltiple (EM) realizados con el objetivo de conocer mejor la distribución de la enfermedad comenzaron en 1929 cuando Sydney Allison describió 40 casos en Gales, determinando así una prevalencia de 13 por 100 000 habitantes en dicha zona¹. En la actualidad, existen cientos de publicaciones describiendo la distribución poblacional de la enfermedad alrededor del mundo; sin embargo, gran parte de esta información proviene de países de Europa y América del

Norte donde se estima que la distribución y la frecuencia podrían variar sustancialmente comparado con países de otras regiones del mundo²⁻⁵.

Existen a la fecha escasos estudios describiendo la distribución de la enfermedad en América del Sur, y aquellos que lo hacen se han enfocado principalmente sobre la frecuencia de la enfermedad en ciertas poblaciones sin prestar demasiada atención sobre otros aspectos epidemiológicos de la enfermedad tales como subtipos de EM, presentación inicial, curso clínico, mortalidad, etc.⁶.

Debido a que las características tanto clínicas como epidemiológicas de la EM diferirían de acuerdo a factores genéticos y ambientales, conocer las mismas específicamente en cada región, permitiría también conocer cómo se distribuye y afecta a una población determinada, y así distribuir de manera más eficiente los recursos utilizados para cuidar a la población afectada^{4, 6, 7}.

Recibido: 6-XII-2011

Aceptado: 16-VII-2012

Dirección Postal: Dr. Juan Ignacio Rojas, Servicio de Neurología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Juan D. Perón 4190, 1181 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4959-0322 e-mail: juan.rojas@hospitalitaliano.org.ar

Considerando lo precedente, el objetivo del presente trabajo fue realizar un análisis epidemiológico extenso a través de una revisión sistemática de las publicaciones de casos de EM en la Argentina, considerando tanto la frecuencia de la enfermedad como la forma clínica, tiempo de progresión y mortalidad, entre otras variables.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda sistemática sin restricciones de idioma desde enero de 1980 a mayo de 2011 usando las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE, EMBASE, LILACS, Cochrane CENTRAL. También se llevó a cabo una búsqueda en bases de datos electrónicas como Google y una búsqueda de información en listas de referencias para obtener información relevante. Otros sitios incluidos en la búsqueda fueron los informes ministeriales de la Argentina (Ministerio de Salud de Argentina, acceso Junio 2011), libro de resúmenes de congresos de la Sociedad Neurológica Argentina, publicaciones oficiales de las sociedades médicas en la Argentina (Sociedad Neurológica Argentina, Asociación Médica Argentina, Sociedad Argentina de Medicina). Finalmente, se consultó a los investigadores con experiencia en el tema para abarcar exhaustivamente la identificación de estudios potenciales. Los términos usados para la búsqueda incluyeron: *multiple sclerosis and Argentina*; *multiple sclerosis and population**; *multiple sclerosis and epidemiology*; *multiple sclerosis and prevalence*; *multiple sclerosis and incidence*; *multiple sclerosis and etiology** adaptados los mismos a cada base usada. Se siguieron los lineamientos recomendados en MOOSE y PRISMA para la presentación y publicación de revisiones sistemáticas y meta-análisis^{8, 9}.

La selección de estudios se restringió a investigaciones y datos obtenidos en provincias, regiones y/o localidades de la Argentina con el objetivo de llevar a cabo lo propuesto en el estudio.

Las variables epidemiológicas de resultados incluidas en la búsqueda fueron: incidencia de EM, prevalencia de EM, edad de comienzo de la enfermedad, afectación por sexo, subtipo de EM, progresión de la discapacidad medida por tiempo medio hasta alcanzar un *expanded disability status scale* (EDSS) de 6 (asistencia unilateral para la deambulación), tiempo medio hasta la conversión a la fase secundaria progresiva y mortalidad. También se exploraron los datos de uso de recursos en salud tales como hospitalizaciones, días de hospitalización, uso de rehabilitación, ausentismo laboral y escolar, uso de tratamientos específicos para modificar el curso de la enfermedad y tratamientos sintomáticos.

Se evaluaron los títulos y los resúmenes de todas las referencias identificadas y seleccionaron los estudios potenciales. Posteriormente, se evaluaron los textos completos de dichos estudios para determinar la inclusión de los mismos. Cualquier discrepancia fue resuelta por consenso en ambas fases. Los datos fueron consignados en una planilla de extracción especialmente diseñada en Excel para este fin.

Se evaluó la calidad metodológica usada en los estudios incluidos en la revisión sistemática. El riesgo de sesgo de los estudios observacionales fue evaluada mediante STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*). Los desacuerdos fueron resueltos mediante consenso.

La revisión sistemática se fundamentó principalmente en estudios de investigación sobre aspectos epidemiológicos de la EM en Argentina en los cuales fuese posible realizar una completa evaluación de la calidad del estudio incluido (lugar de realización, tipo de estudio, población de estudio, definición

de EM, datos de frecuencia e intervalos de confianza de las medidas informadas). En el caso de no contar con esos datos se procedió a contactar a los investigadores para obtenerlos.

En un primer paso se analizaron los datos obtenidos de la revisión sistemática realizada. Se usaron los porcentajes para datos cualitativos y la media con su desvío estándar para datos cuantitativos. En su defecto, se usó la mediana dependiendo la distribución para datos cuantitativos. Se determinó la calidad metodológica de los estudios seleccionados. El cálculo de la prevalencia ponderada así como el meta-análisis de los datos se realizó con el programa StatsDirect (www.statsdirect.com). Para determinar el uso del modelo de efectos fijos o de efectos aleatorios usamos las pruebas de homogeneidad: la prueba Q de Cochran y la prueba de índice I². Cuando la prueba Q de Cochran resultó significativa ($p < 0.01$), se usó el modelo de efectos aleatorios para el cálculo de la prevalencia ponderada. Además, un valor de 75% o mayor en la prueba I² indica alta heterogeneidad, que indica el uso del modelo de efectos aleatorios. En el caso de heterogeneidad significativa se procedió a comunicar los resultados individuales de los estudios de manera descriptiva y el meta-análisis de los datos. Para el almacenamiento y análisis de los datos se utilizó el programa StatsDirect.

Resultados

Se evaluaron 275 estudios potenciales tras la búsqueda bibliográfica realizada de bases electrónicas y literatura gris. Luego de revisar título y resumen, 255 referencias fueron excluidas y se seleccionaron 20 estudios para su evaluación de texto completo, de los cuales 15 fueron incluidos para su evaluación (Fig. 1). Los estudios fueron en su mayoría epidemiológicos realizados en la provincia de Buenos Aires (Tabla 1, Fig. 2).

De los 15 estudios incluidos, 4 fueron publicados en revistas médicas con revisión de pares y 11 fueron presentaciones en congresos¹⁰⁻²⁵. De los 4 publicados, en 3 se evaluó la prevalencia de la enfermedad^{10, 12, 13} y en uno la incidencia hospitalaria¹¹. De los estudios no publicados, uno evaluó la prevalencia de la enfermedad en la Provincia de Córdoba¹⁵, dos la historia natural de la enfermedad^{20, 21} y 8 fueron series de casos describiendo características clínicas de la EM^{17-19, 22-25}. Los 4 estudios de prevalencia fueron de base poblacional, mientras que el estudio de incidencia fue de base hospitalaria con un seguimiento de 16 años (Tabla 1)^{10-13, 15}.

Cuatro estudios informaron la prevalencia de la enfermedad, estimando 17.5 casos por 100 000 habitantes en la ciudad de Buenos Aires mediante el método de captura recaptura en el año 1997¹⁰, 12 por 100 000 en la ciudad de Junín en la Provincia de Buenos Aires para el año 1991¹², de 17.2 por 100 000 habitantes para la región de la Patagonia (ciudad de Trelew, Neuquén, Río Gallegos y Ushuaia) para el año 2002¹³ y de 80 por 100 000 habitantes para la ciudad de Oliva, provincia de Córdoba, para el año 2004¹⁵. El meta-análisis de los datos mostró significativa heterogeneidad en los estudios incluidos ($p < 0.001$) por lo que se procedió a realizar un análisis

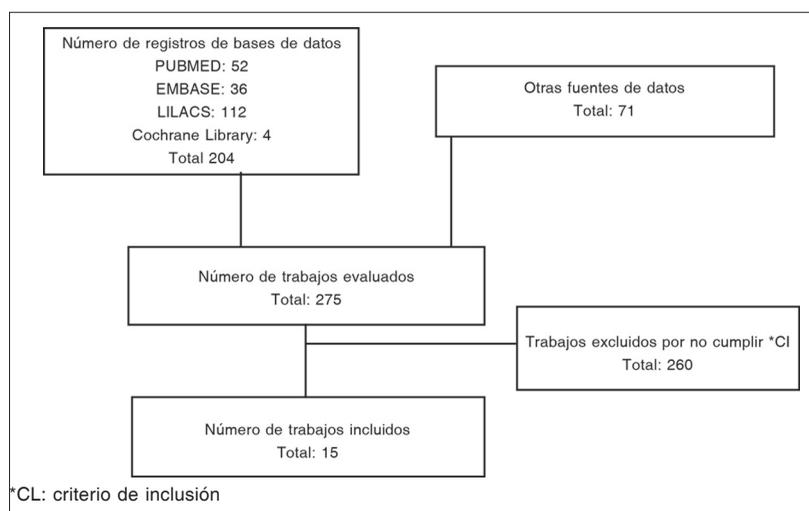


Fig. 1.– Diagrama de flujo de los estudios evaluados

TABLA 1.– Estudios incluidos

Estudio	Ciudad	Provincia/ Región	Año	Casos de EM	Descripción
Cristiano 2010 ¹¹	CABA	Buenos Aires	2009	18	Estudio de incidencia hospitalaria
Cristiano 2009 ¹⁰	CABA	Buenos Aires	1996	2204	Estudio prevalencia poblacional
Rojas 2009 ²¹	CABA	Buenos Aires	2009	27	Historia natural PP
Melcon 2008 ¹³	Neuquén, Trelew, Río Gallegos y Ushuaia	Patagonia	2002	72	Estudio prevalencia poblacional
Rojas 2008 ²⁰	CABA	Buenos Aires	2008	113	Historia natural RR
Saladino 2006 ¹⁹	CABA	Buenos Aires	2006	72	Serie de casos-características de enfermedad
Piedrabuena 2004 ¹⁵	Oliva	Córdoba	2004	12	Estudio de prevalencia poblacional
Sandoval 2004 ¹⁸	CABA	Buenos Aires	2004	283	Serie de casos-características de enfermedad
Sandoval 2000 ¹⁷	CABA	Buenos Aires	2000	219	Serie de casos-características de enfermedad
Cristiano 1999 ¹⁶	CABA	Buenos Aires	1999	584	Serie de casos-características de enfermedad
Vetere 1998 ²²	La Plata	Buenos Aires	1997	71	Serie de casos-características de enfermedad
Melcon 1994 ¹²	Junín	Buenos Aires	1991	10	Estudio prevalencia poblacional
Bardeci 1994 ²³	CABA	Buenos Aires	1994	150	Serie de casos-características de enfermedad
Cáceres 1993 ²⁴	CABA	Buenos Aires	1993	125	Serie de casos-características de enfermedad
Bardeci 1993 ²⁵	CABA	Buenos Aires	1993	127	Serie de casos-características de enfermedad

CABA: Ciudad autónoma de Buenos Aires; RR: Recaídas y Remisiones; PP: Primaria progresiva.

descriptivo de los datos identificados y no meta-análisis de los mismos.

Dos estudios realizaron una estimación de la incidencia anual de la enfermedad^{11,13}, uno de ellos a través de una estimación indirecta obtenida por la prevalencia de base poblacional, realizado en la región de la Patagonia, que mostró una incidencia anual de de 1.4 casos por 100 000 habitantes¹³. El otro estudio evaluó la de la enfermedad de manera prospectiva sobre una población cerrada de individuos afiliados a un sistema de salud

cerrado en la ciudad de Buenos Aires¹¹. Ese estudio demostró una densidad de incidencia de 1.76/100 000 persona-año. Cuando este estudio estratificó la incidencia por sexo, se identificó una densidad de incidencia de 1.62 y de 1.86/100 000 persona-año para hombres y mujeres respectivamente¹¹ (Tabla 2). Es importante puntualizar que este estudio de incidencia se registra en el orden de la consulta hospitalaria y no es poblacional, no permitiendo esta información la extrapolación de los hallazgos.

Ocho estudios comunicaron los subtipos de EM en la población evaluada^{16-19, 22-25}. El meta-análisis de los datos comunicados mostró que del total de las EM evaluadas por los centros el 65.5% de los casos fueron recaídas y remisiones (RR), 21.5% secundaria progresiva (SP), 10.6% primaria progresiva (PP) y 2.4% progresiva con recaídas (PR) al considerar la totalidad de los pacientes con EM y los subtipos de EM evaluados (Tabla 3).

Siete estudios evaluaron^{13, 16, 18, 19, 22-24} la relación mujer/hombre de los casos identificados. El meta-análisis de los datos estableció una relación mujer/hombre de 1.55 de los casos (Tabla 3).

Un solo estudio evaluó la progresión de la discapacidad en el tiempo, tanto en pacientes con la forma RR como en la forma PP (tiempo medio en que los pacientes alcanzaban un EDSS de 6 y una fase SP sin estar los pacientes bajo tratamiento modificador del curso de la enfermedad)^{20,21}. El tiempo medio en que los pacientes con la forma RR alcanzaban un EDSS de 6 fue de 14.6 ± 2.1 años y en alcanzar la fase SP de 17.5 ± 8 años²⁰. En pacientes con la forma PP, el tiempo medio de los pacientes en alcanzar un EDSS de 6 fue de 6.9 ± 1.8 años y en alcanzar un EDSS de 8 de 10 ± 1.2 años²¹. Ningún estudio informó datos de mortalidad de la enfermedad así como datos de uso de recursos.

Discusión

Este análisis tuvo como objetivo identificar los estudios realizados previamente en la Argentina considerando aspectos epidemiológicos en pacientes con EM. La prevalencia hallada en los estudios, en su mayoría fue de 17 casos por cada 100 000 habitantes aproximadamente (rango de 12 a 80 casos por 100 000 habitantes)^{6, 12, 13}. La incidencia solo fue descrita en un estudio hospitalario de manera prospectiva, en el cual la misma fue de 1.76 casos/100 000 personas-año¹¹. El subtipo de EM más frecuentemente identificado fue la forma RR en un 57.5% de los casos en el análisis global mientras que ningún estudio encontrado comunicó datos de usos de recursos ni de mortalidad.

La prevalencia de EM en los estudios realizados en la Argentina en su mayoría fue menor que en países desarrollados, siendo el riesgo en este país moderado, pero similar a lo publicado para países vecinos de Sudamérica^{4, 6}. Sin embargo, es importante destacar que estas prevalencias informadas así como la incidencia podrían ser un estimador aproximado de las mismas pero no exacto, al considerar el escaso número de investigaciones realizadas así como la limitación poblacional que muchos de estos estudios poseen y que no pueden ser extrapoladas como la incidencia o prevalencia en Argentina de la EM.

La explicación sobre la diferencia antes comentada, respecto a la prevalencia e incidencia en EM entre países de Sudamérica y países desarrollados sigue siendo desconocida, postulándose que existirían factores principalmente de tipo ambiental que intervendrían para generar lesa diferencia en la frecuencia de la enfermedad entre países de distintos hemisferios^{26, 27}. Los factores ambientales propuestos incluyen a la exposición solar y la suplementación con vitamina D en la dieta, que ha sido asociada con la posibilidad de desarrollar EM en diversos estudios alrededor del mundo²⁶⁻²⁸. Otro posible factor asociado podría estar dado por la llamada hipótesis higiénica²⁶. Esta hipótesis propone que varias enfermedades autoinmunes e inmunológicas serían menos comunes en países en vías de desarrollo debido al hecho de que estas poblaciones estarían más expuestas a agentes infecciosos tales como micro-organismos y parásitos necesarios para balancear y regular la respuesta autoinmune²⁶.

Respecto a la frecuencia de los subtipos de enfermedad, no existen diferencias importantes con las publicadas a nivel mundial^{29, 30}, así como la razón mujer/hombre analizada de los estudios incluidos³¹. Solo dos estudios incluyeron datos retrospectivos respecto a la historia natural de la enfermedad tanto en la forma recaídas y remisiones como en la forma primaria progresiva^{20, 21}. Si bien no hay diferencias con lo publicado en grandes estudios de historia natural realizados en países del hemisferio Norte^{32, 33}, es imposible por los escasos datos realizar una comparación confiable entre ellos. Lamén-



Fig. 2.- Distribución geográfica de los estudios identificados

TABLA 2.– Prevalencia e incidencia informada en los estudios identificados

Estudio	Localidad	Prevalencia	Incidencia ¹	IC 95%
Cristiano 2009 ¹⁰	CABA	17.5	–	14-19.5
Melcon 1994 ¹²	Junín	12	–	10-16
Melcón 2008 ¹³	Patagonia	17.2	–	14-19.5
Piedrabuena 2004 ¹⁵	Oliva	88	–	85-90.1
Cristiano 2010 ¹¹	CABA	–	1.76	1.1-2.8

CABA = Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

¹incidencia hospitalaria

TABLA 3.– Meta-análisis según sub-tipo de enfermedad

	Estudios Incluidos	Tasa respecto al total de pacientes con EM evaluados	IC 95%
EMRR	6	65.5	58-68.2
EMPP	6	10.6	7.1-14.1
EMSP	6	21.5	19.3-23
EMPR	6	2.4	1.7-4.2
Razón mujer/hombre	7	1.55	1.2-1.89

EMRR = EM recaídas y remisiones

EMPP = EM primaria progresiva

EMSP = EM secundaria progresiva

EMPR = EM progresiva con recaídas

tablemente no se encontraron datos de mortalidad como tampoco datos de uso de recursos en esta población que permitan traer luz sobre estos aspectos tan importantes de la enfermedad en la Argentina.

El presente estudio provee información epidemiológica sobre las características de la EM en la Argentina. Si bien esclarece ciertos aspectos, son insuficientes para poder definir acabadamente las características de la misma. Consideramos que este estudio debiera ser el primer paso sobre el cuál debieran desarrollarse estudios a gran escala que no solo consideren la frecuencia de la enfermedad sino también aspectos tales como el uso de recursos generada por la misma y la morbimortalidad, para poder obtener así datos que permitan profundizar los conocimientos.

En conclusión, este estudio permite conocer algunos aspectos epidemiológicos de la EM tanto en su frecuencia como en aspectos clínico-evolutivos en nuestro país. Futuras investigaciones poblacionales contribuirán a incrementar los datos a este respecto y profundizar el conocimiento sobre el mismo con el fin de definir mejor la epidemiología de esta enfermedad en la Argentina.

Agradecimientos: Este trabajo fue financiado a través de un subsidio para la investigación otorgado por el Laboratorio Novartis.

Conflicto de interés: Los autores declaran que para la realización de la investigación se contó con un subsidio a la investigación otorgado por el Laboratorio Novartis. El subsidio, así como el otorgante, no tuvo ningún rol en el diseño del estudio, en la recolección, análisis e interpretación de los datos, en la redacción del manuscrito ni en la decisión de su publicación.

Bibliografía

- Allison, RS. Disseminated sclerosis in North Wales: an inquiry into its incidence, frequency, distribution and other etiological factors. *Brain* 1931; 53: 391-430.
- Poser, CM. An Atlas of Multiple Sclerosis; In: Multiple sclerosis: epidemiology. 2nd ed. Nashville: Parthenon Publishing Group 1998, p 23-35.
- Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 182-91.
- Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci* 2001; 22: 117-39.
- Rosati G, Aiello I, Pirastru MI, et al. Epidemiology of mul-

- tiple sclerosis in Northwestern Sardinia: further evidence for higher frequency in Sardinians compared to other Italians. *Neuroepidemiology* 1996; 15: 10-9.
6. Cristiano E, Patrucco L, Rojas JI. A systematic review of the epidemiology of multiple sclerosis in South America. *Eur J Neurol* 2008; 15: 1273-8.
 7. Rosati G. Descriptive epidemiology of multiple sclerosis in Europe in the 1980s: a critical overview. *Ann Neurol* 1994; 36 Suppl 2: S164-74.
 8. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; 283: 2008-12.
 9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6: e1000097.
 10. Cristiano E, Patrucco L, Rojas JI, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Buenos Aires, Argentina using the capture-recapture method. *Eur J Neurol* 2009; 16:183-7.
 11. Cristiano E, Patrucco L, Giunta D, Videla G, Soriano ER, Rojas JI. Incidence of multiple sclerosis in Buenos Aires: a 16-year health maintenance organization-based study. *Eur J Neurol* 2010; 17: 479-82.
 12. Melcon MO, Vergara RH, Ceratto R. Prevalencia de Esclerosis Múltiple en Junín, Provincia de Buenos Aires, Argentina. *Rev Neurol* 1994; 19: 3-8.
 13. Melcon M, Gold L, Carra A, et al. Argentine Patagonia: prevalence and clinical features of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 656-62.
 14. Cristiano E, Patrucco L, Garcea O, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Argentina estimated by capture recapture method. *J Neurol Sci* 1999; 2: A438.
 15. Piedrabuena R, Giobellina R, Alvarez D, V A. High prevalence of multiple sclerosis in the city of Oliva, Cordoba, Argentina. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62: 13.
 16. Cristiano E, Patrucco L, Carrá A, et al. Características clínico evolutivas de la esclerosis múltiple en Argentina. Estudio multicéntrico. *Neurología Argentina* 1999; 24: 13.
 17. Sandoval G, Fernández Liguori N, Cáceres F, Sica R, Garcea O. Características de inicio en la esclerosis múltiple en recaídas y remisiones. *Neurología Argentina* 2000; 25: 36.
 18. Sandoval G, Villa A, Vanotti S, Garcea M, Garcea O. Esclerosis Múltiple dos décadas de experiencia. *Neurología Argentina* 2004; 29: 16.
 19. Saladino L, Fernández Liguori N. Características clínico demográficas de una población con esclerosis múltiple en un Hospital público de Capital Federal. *Neurología Argentina* 2006; 31: 46.
 20. Rojas JI, Patrucco L, Riccio P, Cristiano E. Historia natural de la esclerosis múltiple: severidad de la enfermedad en una cohorte de Argentina. *Neurología Argentina* 2008; 33: 7.
 21. Rojas JI, Patrucco L, Cristiano E. Historia natural de la esclerosis múltiple primaria progresiva en Buenos Aires. *Neurología Argentina* 2009; 1: 15.
 22. Vetere S, Muñoz R, Luisi AM, E. Esclerosis múltiple: análisis epidemiológico. *Revista Neurológica* 1998; 23: 3.
 23. Bardeci C, Cristiano E, Torres D, Serra P. Esclerosis múltiple: Datos epidemiológicos en 150 pacientes. *Revista Neurológica Argentina* 1994; 19:26.
 24. Cáceres FS, Kremenchutzky MFL, Garcea O. Análisis de una población de pacientes con esclerosis múltiple. *Revista Neurológica Argentina* 1993; 21: 175.
 25. Bardeci C, Patrucco L, Torres D, Cristiano E. Consultorio de esclerosis múltiple, cinco años de experiencia. *Revista Neurológica Argentina* 1993; 21: 215.
 26. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 268-78.
 27. Lauer K. Environmental associations with the risk of multiple sclerosis: the contribution of ecological studies. *Acta Neurol Scand Suppl* 1995;161: 77-88.
 28. Dolinoy DC, Jirtle RL. Environmental epigenomics in human health and disease. *Environ Mol Mutagen* 2008; 49: 4-8.
 29. Kurtzke JF. MS epidemiology world wide. One view of current status. *Acta Neurol Scand Suppl* 1995; 161: 23-33.
 30. Kurtzke JF. Epidemiology of multiple sclerosis. Does this really point toward an etiology? *Lectio Doctoralis. Neurol Sci* 2000; 21: 383-403.
 31. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 932-6.
 32. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006; 129: 584-94.
 33. Weinschenker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995; 13:119-46.

LA TAPA

Gusanos de seda. *Meyers Konversations Lexikon* (1885-1892)

Cuatro de los más importantes gusanos de seda domesticados, con sus formas adultas de mariposas, tal como aparecen ilustrados en el *Meyers Konversations-Lexikon* (1885-1890), 4th Auflage, Band 14, Seite 826a (4th ed., Vol. 14, p 826a), Leipzig: Bibliographisches Institut. De arriba hacia abajo: 1. Gusano de seda de la morera (*Bombyx mori*); 2. Gusano de seda sudamericano (*Hyalophora cecropia*); 3. Gusano de seda chino (*Antheraea pernyi*); 4. Gusano de seda del ailanto (*Samia cynthia*). Imagen, ligeramente modificada, tomada del sitio: <http://es.wikipedia.org/wiki/Seda>; consultado el 11-9-2010.

Zhang et al. demostraron que la proteína de la seda natural utilizada como soporte en forma de *films* estabiliza las vacunas y antibióticos por largo tiempo y a temperaturas elevadas, evitando los problemas sanitarios y económicos debidos a la pérdida de la cadena de frío que altera la eficacia preventiva de las vacunas o curativa de los antibióticos (ver *Al Margen*, p 472).