

REVISTA ESPAÑOLA DE

# ESCLEROSIS MÚLTIPLE

## **Células inmunorreguladoras: implicación en la patogenia y en la respuesta terapéutica de la esclerosis múltiple**

Clara de Andrés, Silvia Sánchez-Ramón  
*Servicios de Neurología e Inmunología.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.  
Madrid.*

## **Esclerosis múltiple en Latinoamérica**

Víctor M. Rivera  
*Baylor College of Medicine.  
Houston. Texas.*

## **Terapia alternativa y complementaria (CAM) en esclerosis múltiple**

Delicias Muñoz  
*Servicio de Neurología. Hospital Xeral-Cies.  
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI). Vigo.*

## **Novedades bibliográficas**

Ana M<sup>a</sup> Alonso Torres  
*Unidad de Neuroinmunología. Instituto de Neurociencias Clínicas.  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.*

Volumen I - Nº 9 - Diciembre de 2008

EDITA:

 **Línea**  
de Comunicación

## Esclerosis múltiple en Latinoamérica

VÍCTOR M. RIVERA  
Baylor College of Medicine.  
Houston, Texas.

**RESUMEN.** La prevalencia de Esclerosis Múltiple (EM) en Latinoamérica (LA) muestra notables variaciones regionales. El incremento en incidencia es evidente probablemente debido a identificación y diagnóstico precoz de la enfermedad, al advenimiento de la resonancia magnética, la modernización de educación neurológica, la participación del público y de los medios de comunicación e influencias genéticas. Diversas técnicas epidemiológicas se han utilizado en estas determinaciones. A falta de uniformidad metodológica, la actualización constante de datos continúa. Mientras los mestizos son los más afectados EM, no se identifica en indígenas. El potencial impacto socioeconómico de EM en frágiles sistemas de salud pública puede ser considerable.

**Palabras clave:** esclerosis múltiple, Latinoamérica, epidemiología, prevalencia, incidencia.

**SUMMARY.** Prevalence of Multiple Sclerosis (MS) in Latin America (LA) shows substantial regional variations. Incremental incidence is probably due to prompt identification and diagnosis, magnetic resonance advent, modernization of neurological education, participation of the public and the media and genetic influences. Diverse epidemiologic techniques have been utilized in these determinations therefore despite the lack of uniform methodology constant actualization of data continues. While mestizos are the most affected by this disease, MS has not been identified in indigenous people. The potential socioeconomic impact of MS in fragile public health systems can be considerable.

**Key words:** multiple sclerosis, Latin America, epidemiology, prevalence, incidence.

Latinoamérica, con una población de más de 550 millones de habitantes, ocupa una gran masa de tierra, extendiéndose en 25 millones de kilómetros cuadrados desde la frontera entre México y Estados Unidos (latitud 32° Norte) hasta la Patagonia (latitud 56° Sur). La prevalencia de EM en LA es motivo de interés considerando su baja frecuencia regional pero su alto impacto socioeconómico en el área. Las causas de esta presencia inesperada han sido adjudicadas a diversos factores, incluyendo el fenómeno de diseminación genética, proceso iniciado cinco siglos atrás con la adquisición de genes europeos acarreadores de susceptibilidad por las poblaciones nativas de las Américas, situación que eventualmente se extiende hacia grupos africanos arribando al continente. Otros factores que contribuyen al incremento en la identificación de la enfermedad incluyen la disponibilidad de medios diagnósticos más sensitivos, particularmente resonancia magnética (RM), avance en educación neurológica e información pública y aporte de observaciones epidemiológicas recientes. Independientemente de las causas aparentes, este aumento en prevalencia parece ser un hecho ineludible, de ahí la necesidad de continuar explorando sus implicaciones.

El impacto económico que la EM inflige en LA a sistemas de salud en desarrollo (público, privado y seguridad social) es abrumador, considerando los extraordinarios costos que implica el diagnosticar, tratar y rehabilitar al paciente dentro de países con economías inconstantes, afrontando una enfermedad

que no es prioritaria dentro de las metas sanitarias. Cuando se añaden costos indirectos el precio de la enfermedad se magnifica extraordinariamente.

Poblaciones latinoamericanas ofrecen una gran heterogeneidad racial en que influencias indígenas, europeas y africanas se entremezclan, resultando en grupos genéticamente complejos, de reciente aparición en el conglomerado humano y totalmente representativos de la región.

### □ Material y métodos

Datos extraídos de publicaciones latinoamericanas recientes se concentraron junto con reportes oficiales requeridos por el Comité Latinoamericano para Tratamiento e Investigación en EM, LACTRIMS por sus siglas en inglés (Latin American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis), de sus 19 países miembros. Datos compilados por LACTRIMS incluyeron el reporte multinacional actualizado (Isla de Margarita, Venezuela, 2006)<sup>1</sup>. Otras fuentes de información provienen de las actividades anuales de LACTRIMS dentro del Consortium of MS Centers (2003-2008)<sup>2</sup>.

Criterios utilizados en identificación diagnóstica fueron ambos los de Poser<sup>3</sup> y de McDonald<sup>4</sup>, pero solo uno de ellos fue aplicado en cada estudio específicamente y constatados por especialistas en neurología. Cálculos epidemiológicos reportados en esta revisión fueron realizados con las siguientes técnicas e instru-

mentos: captura/recaptura, análisis documentario retrospectivo, cuestionarios multicéntricos nacionales, interinstitucionales e intrapoblacionales utilizando formularios validados, método de hallazgo-de-casos múltiples y censos directos puerta-a-puerta.

## □ Resultados

Las prevalencias más altas son reportadas en dos ciudades: Oliva, Córdoba, Argentina (88/100,000 habitantes)<sup>5</sup> y Garza García, en la zona de Monterrey, México (30/100,000)<sup>6</sup> y en el país insular de Puerto Rico (40/100,000)<sup>7</sup>. Otras zonas urbanas muestran entre sí cifras relativamente similares: Montevideo, Uruguay, 21/100,000<sup>8</sup>; Buenos Aires, Argentina, 17.5-19.8/100,000<sup>9</sup> y Sao Paulo, Brasil, 15/100,000<sup>10</sup>.

Estudios regionales en México indican niveles de frecuencias moderadamente variables: 12/100,000 en el estado norteño de Chihuahua<sup>11</sup>, y en el Distrito Federal localizado en el centro del país de 10/100,000<sup>12</sup> (Tabla I).

Prevalencias en Centroamérica muestran cifras fluctuantes entre 1 a 7.1/100,000 (Tabla II). En Cuba se reportan frecuencias variables con distribución zonal entre 4.43 a 25.0/100,000, esta última cifra determinada en la provincia de Cienfuegos. En un censo realizado por la Sociedad de Esclerosis Múltiple de Cuba (SEMC) en 1996<sup>13</sup>, con propósitos demográficos, el grupo reportó 3000 casos identificados por la SEMC en la isla (aunque no confirmados). De acuerdo con estos datos, 70% eran descritos como blancos (ascendencia proveniente del norte de España), 16% negros (22% de estos identificados como mulatos y 11% como afroamericanos) y 14% mestizos. Otras islas del Caribe, incluyendo Santo Domingo, no aportan datos, aunque existen reportes de casos de Martinica<sup>14</sup>.

Fluctuaciones zonales son también descritas en Colombia<sup>15, 16</sup> en diferentes provincias: Antioquia, Caldas, Santander, Risavaldá, Bolívar y Bogotá, reportadas entre 1.5 a 6.2/100,000 (Tabla III). Otros reportes señalan prevalencias nacionales en Perú de 3.8 - 4.1, Paraguay 5.79, Venezuela 5.0 - 10.0 y Chile 11.7, cifras calculadas por 100,000 habitantes. Los reportes de Brasil provienen solamente del sur y del sudeste del país, mostrando prevalencias regionales entre 15 y 22 por 100,000 habitantes. Todos los datos anteriores fueron reportados a LACTRIMS en la actualización multinacional en Isla de Margarita, Venezuela, en 2006<sup>17</sup>.

En el estudio nacional de Ecuador finalizado en 2008, la frecuencia total fue estimada en 1.2/100,000<sup>18</sup>, aunque se identificaron fluctuaciones menores en diversas zonas del país. No existen datos sobre epidemiología de EM en Bolivia, Surinam y las Guyanas (Tabla IV).

Estudios sobre incidencia muestran en Buenos

**Tabla I** Prevalencias de EM en zonas urbanas en Latinoamérica (por 100,000 habitantes)

Oliva, Córdoba (Argentina)	88.0
Garza García (México)	30.0
Montevideo (Uruguay)	21.0
Buenos Aires (Argentina)	17.5-19.8
Sao Paulo (Brasil)	15.0
Distrito Federal (México)	10.0

**Tabla II** Prevalencias de EM en América Central (por 100,000 habitantes)

Nicaragua	1.0
El Salvador	3.0
Panamá	5.2

**Tabla III** Prevalencias regionales de EM (por 100,000 habitantes)

Estado de Chihuahua (México)	12.0
Provincia de Cienfuegos (Cuba)	25.0
Antioquia (Colombia)	1.5 - 5.0
Bogotá (Colombia)	4.1

**Tabla IV** Prevalencias nacionales reportadas de EM en países sudamericanos (por 100,000 habitantes)

Uruguay	22.0
Argentina	18.0
Venezuela	5.0 - 10.0
Paraguay	5.79
Ecuador	1.2

No se han registrado datos con LACTRIMS de Bolivia, Surinam y las Guyanas.

Aires 2.24 nuevos casos/año por 100,000 habitantes<sup>19</sup>, 1.81 en Chile, 0.6 en Uruguay y 0.5 en Panamá. Estas últimas cifras constituyen estimaciones nacionales reportadas a LACTRIMS en 2006 (*vide supra*).

Consistentemente en los estudios latinoamericanos no se reportaron casos entre indígenas no mezclados, mientras que los grupos más afectados fueron mestizos, caucasianos de ascendencia europea y afroamericanos. Brasil y Cuba tienen frecuencias más altas en afroamericanos y mulatos que grupos similares en Estados Unidos y en África<sup>20</sup>.

En México se reporta un aumento de 29 veces desde los informes iniciales de la década de 1970<sup>21</sup> hasta 1995<sup>22</sup>. Un incremento en frecuencia es también descrito en Sao Paulo, Brasil, entre 1992 y 1997<sup>23</sup> de 5 a 15.0/100,000.

## □ Discusión

Utilizando parámetros neuro-epidemiológicos generalmente aceptados<sup>24</sup>, la epidemiología contemporánea de EM en Latinoamérica muestra fluctuaciones de prevalencia entre muy baja (0-4/100<sup>3</sup>), baja (5-29/100<sup>3</sup>) y mediana (30-79/100<sup>3</sup>). Los datos reportados de la ciudad argentina Oliva (88/100<sup>3</sup>) muy probablemente sea una situación excepcional. Las variaciones indican frecuencias muy bajas en Centroamérica y bajas en la mayoría de las zonas urbanas, regiones y países estudiados. Una limitación importante en la adquisición precisa de datos es la diversidad de técnicas epidemiológicas empleadas: captura/recaptura (Argentina, Uruguay, Panamá), revisión retrospectiva de archivos clínicos institucionales (México Distrito Federal, Sao Paulo y resto de los miembros de LACTRIMS participantes), formularios interinstitucionales (Chihuahua, Ecuador) métodos de hallazgo-de-casos múltiples (Patagonia) y censos puerta-a-puerta (Paraguay).

La complejidad sanitaria organizacional de cada país y de sus investigadores y crecimientos económicos inconsistentes pudieran ser los factores determinantes en las diferentes técnicas empleadas. LACTRIMS ha proyectado hacia el futuro desarrollo de un sistema uniforme utilizando instrumentos de comunicación electrónica provistos por el Consortium of MS Centers<sup>25</sup>.

De las observaciones epidemiológicas se han derivado hallazgos que merecen análisis futuros. El aparente aumento de frecuencias en diferentes regiones de LA afectando distintivamente a mestizos (producto de la intermezcla de caucasianos europeos con poblaciones nativas, indígenas), afroamericanos (intermezcla con africanos) y en menor grado grupos identificados como netamente caucasianos, sugiere al fenómeno de diseminación genética como participante importante en el aumento en incidencia en las Américas. Mestizos constituyen el grupo racial más representativo de LA y es el grupo más afectado por EM en la región. El mestizaje latinoamericano es de

Tabla V	Estudios genéticos con moléculas clase II en Latinoamérica
Mestizos mexicanos: HLA-DR2 y DR3 (similar a poblaciones genéticas europeas de alto riesgo) <sup>26</sup> .	
Mestizos colombianos: HLA-DQ para E1-E2 (similar a poblaciones caucásicas no residentes en áreas no tropicales) <sup>27</sup> .	
Afro-Brasileño: HLA-DQB1*0602 alelo (confiere propensión hacia la EM).	
Caucasiano-brasileño: HLA-DR2 (similar a europeos caucásicos blancos con EM) <sup>28</sup> .	

aparición relativamente reciente en el contexto racial mundial.

El mestizaje latinoamericano es de aparición relativamente reciente en el contexto racial (últimos cinco siglos), y como grupo es el más afectado por EM en la región.

Varios estudios utilizando HLA moléculas clase II<sup>26, 27, 28</sup> han investigado susceptibilidad genética y coinciden con un aporte europeo determinante (Tabla V).

Investigadores afiliados a LACTRIMS han estudiado otros factores contribuyentes al aparente incremento de la presencia de EM en LA. Estos incluyen disponibilidad de medios diagnósticos, particularmente RM, educación neurológica e información mediática al público en general y el desarrollo de grupos de estudio y de apoyo. Información disponible de LA sobre estos aspectos ha sido incluida en el World Atlas of Multiple Sclerosis publicado electrónicamente por la Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) y por el World Health Organization (WHO)<sup>29</sup>.

Los estudios epidemiológicos en Garza García (25°-28° latitud Norte)<sup>6</sup> y Chihuahua (26°-32° latitud Norte)<sup>11</sup> en México y en la Patagonia Argentina<sup>30</sup> muestran que la distribución geográfica de EM en América no se apega al esperado gradiente norte/sur que tradicionalmente se ha descrito (Figura 1). La prevalencia reportada en el norte de México (baja a mediana) comparada con las cifras altas (100/100,000)<sup>31</sup> presentes en el sureste de Texas, Estados Unidos (29° latitud Norte) indica ausencia de gradiente, considerando que estas zonas se encuentran situadas en la misma latitud.

Alternativamente, en el extremo sur en la Patagonia Argentina, la falta de gradiente se manifiesta por el hecho de no haber diferencia en la concentración de EM entre las latitudes que separan la Provincia de Buenos Aires (prevalencia de 17.5/100,000), situada en 39° latitud Sur y la detectada en la zona más austral del continente (17.2/100,000) en 55° latitud Sur.

Aunque las diferencias de las cifras entre el norte

de México y el sudeste de Estados Unidos pudieran sugerir un factor genético determinante más que geográfico, este mismo argumento no se puede aseverar para el caso de Argentina, ya que tanto en la población de Buenos Aires como en las ciudades estudiadas en la Patagonia: Neuquén, Trelew, Río Gallegos

y Ushuaia (Tierra de Fuego) los grupos prevalentes fueron caucásicos de origen europeo. Esta característica poblacional es evidente en Argentina, Uruguay, en ciertas regiones del sudeste de Brasil y en pequeños grupos en zonas restringidas en el occidente y norte de México, Paraguay y Venezuela. Mesti-



**Figura 1** Ausencia de gradiente de frecuencia de Esclerosis Múltiple Norte/Sur. En el norte de México se notan diferencias de prevalencia entre Chihuahua y Monterrey con el sureste de Texas, Estados Unidos, estando en la misma latitud, mientras que no hay diferencias entre Buenos Aires y la Patagonia, localizadas en latitudes diferentes.

zos, sin embargo, predominan notablemente en el hemisferio.

En los diferentes estudios realizados a través del continente, la consistente ausencia de EM en indígenas americanos no mezclados (o amerindios) sugiere que la enfermedad tiene una incidencia extremadamente baja en estos grupos. En el estudio de Chihuahua, México, no se identificaron casos en Tarahumaras, Pimas, Mazahuas o Quarijios, considerando que estos pueblos indios tienen una presencia importante en la zona del norte de México estudiada. Así mismo no se identificaron casos entre poblaciones Nahuas, Mexicas, Huastecos, Otomíes y Purépecha presentes o migrantes en la zona central de México, Distrito Federal. Aproximadamente 7% de los 110 millones de la población mexicana está constituida por indígenas no mezclados<sup>32</sup>. No hay información proveniente del sur del país donde residen etnias importantes (Mayas Quichés, Mixtecos, Lacandones); sin embargo, un censo específicamente diseñado y validado para identificación de EM en mexicanos<sup>33,34</sup> y aplicado a poblaciones de indios Huicholes en el occidente de México no identificó un solo caso en grupos que viven aislados de las zonas urbanas, pero relativamente comunales entre sí en las montañas del estado de Jalisco. De acuerdo con el último reporte de la Comisión Nacional para el Desarrollo de los Pueblos Indígenas de México se calcula que Huicholes tiene, actualmente, una población de menos de 4.000 personas<sup>35</sup>.

Ausencia de EM en Amerindios se ha observado consistentemente en todos los estudios epidemiológicos latinoamericanos mencionados en este reporte. No se han descrito casos en Kogis en la epidemiología del norte de Colombia, ni en Aymaras en Perú, ni en Xingus y Yanomanis en Brasil. En este último país, dentro del censo e inicio de base de datos denominado Proyecto Atlántico Sur<sup>36,37</sup>, no se identifican indígenas afectados por EM.

Es posible que Amerindios tengan cierta protección o resistencia a EM debido a sus ancestrales genes asiáticos (mongoloides)<sup>38</sup>. Ya que existe una muy baja incidencia de EM en poblaciones asiáticas, esa misma postulación pudiera aplicarse a grupos siberianos, japoneses, pueblos esquimales Inuit y Algonquinos Canadienses<sup>39</sup>.

Considerando que muchos países en LA no tienen un sistema de salud pública o de seguridad social efectivo e incluyente de todos los estratos de la población, los costos originados por una enfermedad emergente e inherentemente onerosa pudieran ser potencialmente insostenibles, con la consecuencia inaceptable de falta de acceso a tratamientos.

La disyuntiva económica en Latinoamérica afecta así mismo al proceso requerido para obtener un diagnóstico precoz y definitivo. En orden de satisfacer los requisitos del criterio diagnóstico (McDonald) utilizado comúnmente en la actualidad, se requiere del uso seriado y frecuente de RM (cada 3 meses) hasta confirmar diseminación de lesiones en espacio<sup>4</sup>. El criterio, además, se basa en observaciones y estudios que atañen primordialmente a poblaciones caucásicas y no considera peculiaridades clínicas regionales de la EM en Latinoamérica. Estudios adicionales se requieren para solucionar estas preocupaciones<sup>40</sup>.

## □ Conclusión

Mecanismos multifactoriales contribuyen a la presencia de EM en LA y posiblemente a su aumento en identificación, aunque todavía no se ha producido una estrategia uniforme para evaluar la realidad epidemiológica de la enfermedad en la región. Por observaciones de los estudios latinoamericanos, la enfermedad se presenta regionalmente desde un nivel muy bajo hasta un rango mediano. Característicamente, los grupos mayormente afectados son mestizos (aparentemente residentes en zonas urbanas) y en segundo término afroamericanos. Caucásicos blancos de origen europeo son involucrados en menor escala, primordialmente en ciertas áreas de Suramérica. La existencia de EM es prácticamente nula en Amerindios, observación consistentemente uniforme a través del continente.

EM se ha convertido en las Américas en un reto para los sistemas de salud. En el futuro, análisis epidemiológicos en América Latina deben incluir el estudio de aspectos socioeconómicos que afectan a la enfermedad y ampliar los panoramas encaminados a descifrar incógnitas antropológicas y genéticas contribuyentes a su aparente incremento.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- IV Congreso del Comité Latinoamericano para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (LACTRIMS), Isla Margarita, Venezuela. *Rev Neurol* 2006; Vol. 43. (Separata).
- 2.- Consortium of MS Centers <http://www.ms-care.org>
- 3.- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.



- 4.- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wohléim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-127.
- 5.- Piedrabuena R GR, Alvarez D, Abatedaga V. High prevalence of multiple sclerosis in the city of Oliva, Córdoba, Argentina. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62: 13.
- 6.- Arrambide G, de la Maza M, Perez-Zuno JA, Duriez E, Dondis D, Avila M. The prevalence of multiple sclerosis in the city of San Pedro GG, Mexico. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62: 11.
- 7.- Rivera VM, Cabrera JA. La esclerosis múltiple en Latinoamérica. Señales de un aumento en la incidencia. *MEDICO Interamericano* 2000/Vol. 19, N° 10: 458-465.
- 8.- Ketzoian C, Oehninger C, Alcántara J, et al. Estudio de la Prevalencia de la Esclerosis Múltiple en Uruguay. *Acta Neurol Col* 1999; 15:6.
- 9.- Cristiano E, Patrucco L, Garcea O, Carra A, et al. Prevalence of Multiple Sclerosis in Argentina Estimated by Capture-Recapture Method. *J Neurol Sci* 1999; 52 (suppl 2): A438.
- 10.- Callegaro D, Goldbaum M, Morais L, Tilbery CP, Moreira MA, Gabai AA, Scaff M. The Prevalence of multiple sclerosis in the city of Sao Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 208-213.
- 11.- Velazquez M, Lopez P, Rivera C. Características epidemiológicas de la esclerosis múltiple en un estado fronterizo con los Estados Unidos de Norteamérica. *Arch Neurociencia* 2002; 3: 147-150.
- 12.- Corona T, Rodríguez JL, Otero E, Stopp L. Multiple Sclerosis in Mexico. Hospital cases at the National Institute of Neurology and Neurosurgery, Mexico City. *Neurologia* 1996; 11: 170-173.
- 13.- Ruiz M, Moscoso M. Pauta de introducción de la esclerosis múltiple en Cuba. *Rev Neurol* 2002; Vol. 35 (12): 1180 (Separata).
- 14.- Cabre P. Appearance of Multiple Sclerosis (MS) in Martinique in Black West Indian patients. *Eur J of Neurology* 1998; 5 (suppl 3): S 126.
- 15.- Sánchez JL, Aguirre C, Arcos-Burgos OM, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Colombia. *Rev Neurol* 2000; 31 (12): 1101-1103.
- 16.- Toro J, Sarmiento OL, Diaz del Castillo A, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Bogotá, Colombia. *Neuroepidemiologia* 2007; 28 (1): 33-38.
- 17.- Soubllette C. Epidemiología en Latino América. Datos Actuales. IV Congreso del Comité Latinoamericano para Tratamiento e Investigación en la Esclerosis Múltiple (LACTRIMS), Isla Margarita, Venezuela, 28 de Junio-1 de julio de 2006.
- 18.- Abad EP, Pérez M, Alarcón T, Castro E, Díaz F, Santibáñez R. Epidemiological evidence of multiple sclerosis in Ecuador. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: S55 (suppl).
- 19.- Cristiano E, Patrucco L, Videla E, et al. Primer estudio de incidencia de esclerosis múltiple en Argentina. *Rev Neurol* 2002; Vol. 35 (12): 1185 (Separata).
- 20.- Poser CM. Atlas of multiple sclerosis; in Poser CM (ed): Multiple Sclerosis, New York, Parthenon Publishing Group, 1998.
- 21.- Alter M, Olivares L. Multiple Sclerosis in Mexico. *Arch Neurol* 1970; 23: 451-459.
- 22.- Gonzalez O, Sotelo J. Is the Frequency of Multiple Sclerosis Increasing in Mexico? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59:528-530.
- 23.- Callegaro D, de Lolio CA, Radvany J, Tilbery CP, Mendoca MA, Melo AC. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Sao Paulo, Brazil, in 1990. *Neuroepidemiology* 1992; 11: 11-14.
- 24.- Roman GC, Castellano-Mateus P. Multiple Sclerosis. In Feigin VL, Bennett DA (eds). Handbook of Clinical Neuroepidemiology Nova Science Publishers, New York 2007: 557-572.
- 25.- Abarca E, Davis P, Marrie RA, Cutter G, Campagnolo D, Vollmer T, for CMS/NARCOMS Registry. NARCOMS Latino Cohort. *Multiple Sclerosis* 2008; 12: S56.
- 26.- Alvarado de la Barrera C, Zúñiga-Ramos J, Ruiz-Morales JA, Estañol B, Granados J, Llorente L. HLA class II genotypes in Mexican Mestizos with familial and nonfamilial multiple sclerosis. *Neurology* 2000; 55: 1897-1900.
- 27.- Sánchez JL, et al. Esclerosis Múltiple: aproximación epidemiológico-genética en habitantes de Antioquia Colombia. *Acta Neurol Colomb* 1998; 14: 33-38.
- 28.- Alves-Leon SV, Papais-Alvareng R, Magalhães M, Alvarenga M, Thuler LC, Fernández y Fernández O. Ethnicity-dependent association of HLA DRB1-DQA1-DQB1 alleles in Brazilian multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 2007 May; 115 (5): 306-311.
- 29.- <http://www.atlasofms.org> Septiembre 17, 2008.
- 30.- Melcon MO, Gold L, Carrá A, Cáceres F, Correale J, Cristiano E, Fernández Liguori N. Argentine Patagonia: prevalence and features of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2008, Vol. 14, N°5, 656-662.
- 31.- Message from the President. MS Connection, Fall 2008, Volume 2, Issue 4, page 3. Lone Star Chapter, National Multiple Sclerosis Society [www.JointheMovementLoneStar.org](http://www.JointheMovementLoneStar.org)
- 32.- <http://www.cdi.gob.mx>
- 33.- Mexican MS Study Group. Clinical characteristics of MS in Mexico. *Rev Neurol Arg* 2000; 25: 7 (suppl).

- 34.- Mexican MS Study Group. Validation of a questionnaire to characterize MS in the Mexican population. *Rev Neurol Arg* 2000; 25:6 (suppl).
- 35.- <http://www.cdi.gob.mx/ini/monografias/huicholes.html>
- 36.- Papais-Alvarenga R, et al. SIAPEM, a Brazilian and South American data base for Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci* 1997; 150: S 187.
- 37.- Papais-Alvarenga R, et al. Characteristics of Multiple Sclerosis in a Brazil multicentric study in a prevalent cohort-South Atlantic Project-Phase I, *J Neurol Sci* 1997; 150: S 229.
- 38.- Gorodesky C, Castro Escobar LE, Escobar Gutierrez A. HLA system in the prevalent Mexican Indian Group: The Nahuas. *Tissue Antigens* 1985; 25: 38.
- 39.- Rivera VM, Cabrera JA. Aborigines with multiple sclerosis: HLA types and predominance of neuro-myelitis optica. *Neurology* 2001; 57: 937-938 (Correspondence).
- 40.- Rivera Olmos VM, Avila MC. Esclerosis Múltiple en Latinoamérica. ¿Son los criterios de McDonald realmente aplicables? *Rev Mex Neuroci* 2007; 8 (1): 49-56.