

ORIGINAL

Tendencia de la mortalidad por esclerosis múltiple según sexo: Chile 1997-2019



J. Arriagada Opazo^a, V. Farah González^a, M. González Delgadillo^a, L. Núñez-Franz^{b,*}, C. Morales García^c y P. Jiménez Rodríguez^d

^a Escuela Medicina de la Universidad de Talca, Talca, Chile

^b Departamento de Salud Pública, Universidad de Talca, Talca, Chile

^c Hospital de Curicó, Curicó, Chile

^d Instituto Nacional de Estadísticas, Maule, Chile

Recibido el 20 de febrero de 2023; aceptado el 1 de abril de 2023

Accesible en línea el 21 de enero de 2025

PALABRAS CLAVE

Esclerosis múltiple;
Mortalidad;
Chile

Resumen

Introducción: Se ha observado una tendencia creciente en la prevalencia de la esclerosis múltiple (EM) a nivel mundial. Se estima que un total de 2,8 millones de personas viven con EM en todo el mundo. En 2008, Chile inició un programa piloto de Terapia Modificadora de la EM y su guía de práctica clínica.

Objetivo: Este estudio tiene como objetivo analizar la tendencia de la tasa de mortalidad por EM en Chile de 1997 a 2019 desagregada por sexo y latitud.

Métodos: Los datos de mortalidad de EM (CIE-10, G35) de 1997 a 2019 se extrajeron del Departamento de Estadísticas e Información de Salud y los datos de población del Instituto Nacional de Estadística (INE). Se calcularon las tasas de mortalidad estandarizadas (TME) por edad. Se analizó la tendencia de la TME mediante *Joinpoint* y con *RiskDiff* se evaluó el efecto del riesgo de morir, la estructura y el tamaño de la población sobre la tasa bruta de mortalidad.

Resultados: La tendencia del TME ha sido decreciente significativamente desde 2005. Cuando se desagrega por sexo el descenso no es significativo. Según la latitud, el norte y centro sur tienen una tendencia significativamente decreciente; en el sur, la tendencia decreciente no es significativa. Se produce un aumento del 25% en la tasa bruta de mortalidad debido al cambio en la estructura de la población y una disminución del 25,46% se atribuye al riesgo de morir.

Conclusión: La TME por EM en Chile durante 1997-2019 ha disminuido, además, se evidencia una TME decreciente solo en la zona norte. La tasa bruta ha aumentado como consecuencia de los cambios en la población, sin embargo, el riesgo de morir ha disminuido, especialmente en los hombres.

© 2024 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lnunezf@utalca.cl (L. Núñez-Franz).

KEYWORDS

Multiple Sclerosis;
Mortality;
Chile

Multiple Sclerosis mortality trend by sex: Chile 1997-2019**Abstract**

Background: An increasing trend has been observed in the prevalence of Multiple Sclerosis (MS) globally. It is estimated that a total of 2.8 million people live with MS worldwide. In 2008, Chile started a pilot program for the Modifying Therapy of MS, and its clinical practice guideline.

Aim: This study aims to analyze the trend of the MS mortality rate in Chile from 1997 to 2019 disaggregated by sex and latitude.

Methods: MS mortality data (ICD-10, G35) from 1997-2019 were extracted from the Department of Health Statistical Information and population data from the National Institute of Statistics. Standardized mortality rates (SMRs) by age were calculated. The trend of the SMR was analyzed using Joinpoint and with RiskDiff the effect of the risk of dying, the structure, and the size of the population on the crude mortality rate was evaluated.

Results: The trend of the TME has been decreasing significantly since 2005. When disaggregating by sex the decrease was not significant. According to latitude, the north and center south have a significant decreasing trend; in the south, the decreasing trend is not significant. There is an increase of 25% in the crude mortality rate due to the change in the structure of the population and a decrease of 25.46% is attributed to the risk of dying.

Conclusion: The SMR due to MS in Chile during 1997-2019 has decreased, in addition, a decreasing SMR is evidenced only in the northern zone. The crude rate has increased as a consequence of changes in the population, however, the risk of dying has decreased, especially in men.

© 2024 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante autoinmune crónica que afecta la sustancia blanca del sistema nervioso central (SNC). Parece ser un infiltrado inflamatorio que causa la destrucción de la mielina y se asocia con una alta morbilidad y mortalidad temprana^{1,2}.

La etiología de la EM no se conoce con precisión, puede deberse a la interacción de diferentes factores, como la pérdida de autoinmunidad por células T y B que generan inflamación y neurodegeneración temprana^{3,4} y además interactúan factores genéticos, como polimorfismos que sean importantes en la funcionalidad o diferenciación de las células T⁵ o el loci HLA-DRB1*15 que interfiere con la capacidad de presentar antígenos al sistema inmunitario^{4,5}. A su vez, existen factores ambientales como la infección por el virus Epstein-Barr (EBV), el tabaquismo y/o la baja exposición a la luz ultravioleta B (UVB) que desencadena deficiencia de vitamina D^{4,5}.

La prevalencia de la EM es alta en los países desarrollados, donde la razón entre mujeres y hombres es 4:1⁶. Suele aparecer entre los 20-40 años y la mediana de edad de diagnóstico es 32 años^{6,7}. Asimismo, aumenta en latitudes altas, relacionado con la baja exposición a los rayos UVB⁴.

Se estima que un total de 2,80 millones de personas viven con EM en todo el mundo (35,90 casos por cada 100.000 habitantes [habs.]). La tasa de incidencia es de 2,1 por 100.000 personas-año en 75 países informantes. Europa notifica la mayor incidencia con 6,8 casos por 100.000 habs., seguido de América con 4,8, el sudeste asiático y África con 0,4 en el 2020⁴. La enfermedad tiene una prevalencia creciente de 29,26% a 43,95% en el periodo 2013-2020, cuyo aumento

responde a una mejora en el diagnóstico y tratamiento de la EM, junto del conteo de personas diagnosticadas⁶. En Chile, en 2012 la incidencia se estimó en 0,90 casos por 100.000 habs., con una razón mujer: hombre de 2:1^{3,8}.

Si bien el programa piloto de la terapia modificadora de la enfermedad⁹ y la guía clínica diagnóstica de EM en Chile se lanzaron en 2008¹⁰, hasta la fecha no se ha realizado un seguimiento de la tasa de mortalidad por EM con un análisis de sus tendencias. Conocer esta información contribuiría a una mejor comprensión de la enfermedad y la implementación de políticas para prevenirla. Dado lo anterior, este estudio tiene como objetivo analizar las tendencias de la tasa de mortalidad por EM en Chile entre 1997-2019 desagregadas por sexo y latitud. Este análisis de tendencias busca identificar si la mortalidad por EM ha disminuido con respecto a los factores de riesgo y cambios en el diagnóstico.

Material y métodos**Diseño del estudio y fuente de datos**

Este es un estudio ecológico de la mortalidad chilena entre 1997-2019 (último año con datos disponibles) con la EM como causa básica de muerte del certificado médico de defunción (CMD), según código G35 de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados, 10ª Revisión (CIE-10)¹¹. Del CMD se obtiene la información del sexo, considerando el sexo biológico para este trabajo, es decir, hombre y mujer. El Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), específicamente el Departamento

de Información Estadística en Salud (DEIS), proporcionó los datos de las muertes. Los datos de la población chilena se obtuvieron de estimaciones censales (1992, 2002, 2012 y 2017) e intercensales. La información anterior fue proporcionada por el Instituto Nacional de Estadística (INE). Las tasas anuales de mortalidad estandarizada (TME) por edad para el periodo de 23 años se calcularon mediante el método directo utilizando la población estándar mundial propuesta por Segi¹².

Estándares Éticos

Este estudio cumple con los estándares éticos¹³. Los datos de mortalidad son públicos, por lo que no se requiere consentimiento formal.

Análisis estadístico

Se analizaron las tendencias temporales en la TME de EM del periodo 1997-2019 utilizando el modelo *Joinpoint*¹⁴. Este *software* fue desarrollado por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (EE. UU.) para el análisis de datos del *Surveillance Epidemiology and End Results Program*. El propósito es describir los cambios de tendencias. El programa utiliza el registro de TME con error aleatorio auto correlacionado, comenzando con 0 puntos de cambio, lo que significa una línea recta y continúa probando hasta un máximo de 4 puntos. El método de permutación de Monte Carlo se utiliza para probar la significancia estadística. El cambio porcentual anual (APC) en TME se calcula con un intervalo de confianza del 95%. Para el análisis de la TME por latitud se estudió el periodo 2002-2019 ya que se dispone de la población por comuna desde 2002. Se definieron dos zonas geográficas. Desde la Región de Arica y Parinacota (XV) entre los 17-19° de latitud, hasta la Región de Magallanes (XII) entre los 48-56° de latitud, con punto de corte en la Región de la Araucanía (IX) entre los 37-39° de latitud.

Para evaluar el efecto de los componentes demográficos (el tamaño de la población y la estructura por edad) y epidemiológicos (el riesgo de enfermar), se aplicó la metodología *RiskDiff*¹⁵. Este método, disponible en la aplicación web *RiskDiff*®, fue propuesto por Bashir et al.¹⁶. Primero debe calcularse la tasa bruta de mortalidad por 100.000 habs., luego se desagrega la diferencia en las tasas brutas de mortalidad de un año al siguiente en aquellas debidas al riesgo y a la estructura poblacional. Esto se realizó para la tasa bruta de mortalidad y para los casos. Asimismo, se analizó a toda la población y desagregada por sexo.

Resultados

Entre 1997-2019 se reportaron 531 defunciones de las cuales el 58,56% (n=311) fueron mujeres. La tendencia de la TME para la población total muestra un quiebre a la disminución en 2005 (APC = -3,68) estadísticamente significativo (p=0,002) entre 2005-2019, no así entre 1997-2005 (p=0,113). La disminución muestra un descenso del 0,16 a 0,09 muertes por 100.000 habs. entre 2005 y 2019, respectivamente.

En el análisis por sexo, en mujeres la tendencia de TME disminuye (APC = -1,18), pero no es estadísticamente significativa (p=0,303). La tasa bajó de 0,12 a 0,09 muertes por 100.000 habs. entre 1997 y 2019, respectivamente. En los hombres la tendencia de TME decrece (APC = -1,82), pero no es estadísticamente significativa (p=0,053). La tendencia disminuyó de 0,15 a 0,09 por 100.000 habs. entre 1997 y 2019, respectivamente. Los valores de TME para hombres y mujeres fueron dispersos a lo largo del periodo.

Al analizar el efecto de los cambios demográficos y el riesgo en la mortalidad en la población total, la tasa bruta presentó una tendencia en aumento debido a la estructura de la población, mientras que el riesgo de morir por EM y el cambio total en la tasa bruta fueron fluctuantes. Al desagregar por sexo presentaron patrones similares. El total de defunciones en 1997 fueron 20 y 25 en 2019, lo que representa una tasa bruta de 0,135 y 0,130 muertes por 100.000 habs., respectivamente. La variación neta en términos de tasa bruta fue de -0,004 muertes por 100.000 habs. (-3,29%). Esto se puede desagregar en -0,038 muertes (-28,46%) por disminución en el riesgo y 0,034 muertes (25,17%) por cambios en la estructura de la población. El cambio neto, en términos de número total de muertes, fue de cinco muertes (25%), que se pueden dividir en -5,69 muertes (-28,46%) debido a la disminución del riesgo; 5,03 (25,17%) debido a cambios en la estructura de la población y 5,66 (28,29%) debido al incremento del tamaño poblacional.

En las mujeres el total de defunciones en 1997 fueron 10 y 14 en 2019, lo que representa una tasa bruta de 0,133 y 0,144 casos por 100.000 habs., respectivamente. La variación neta en términos de tasa bruta fue de 0,011 muertes por 100.000 habs. (8,60%), que se puede dividir en -0,011 muertes (-8,28%) por disminución del riesgo y 0,022 muertes (16,88%) por cambios en la estructura de la población. El cambio neto fue de cuatro muertes (40%), que se puede dividir en -0,82 muertes (-8,28%) debido a una disminución del riesgo, 1,68 (16,88%) debido a cambios en la estructura de la población y 3,13 (31,39%) debido a un incremento del tamaño poblacional.

En los hombres el total de defunciones en 1997 fueron 10 y 11 en 2019, lo que representa una tasa bruta de 0,138 y 0,117 casos por 100.000 habs., respectivamente. La variación neta en términos de tasa bruta es de -0,02 muertes por 100.000 habs. (-15,13%), que se puede dividir en -0,06 muertes (-49,69%) por disminución del riesgo y 0,04 muertes (34,56%) por cambios en la estructura de la población. El cambio neto fue de una muerte (10%), que se puede dividir en -4,96 muertes (-49,69%) debido a una disminución del riesgo, 3,45 (34,56%) debido a cambios en la estructura de la población y 2,51 (25,13%) debido a un incremento del tamaño poblacional.

La tendencia de la TME entre 2002-2019 en el norte fue significativa (p=0,002), observándose disminución de la TME de 0,09 a 0,08 por 100.000 habs. (APC = -3,03) en 2002 y 2019 respectivamente. Por otra parte, la tendencia de la TME en el sur no fue significativa (p=0,376). Se observa una disminución (APC = -1,80), con tasas de 0,20 y 0,11 por 100.000 habs. en 2002 y 2019, respectivamente. Cabe resaltar que las TME en la zona norte y centro son más homogéneas comparado al sur, donde los valores están dispersos.

Discusión

Este estudio muestra tendencias decrecientes en las TME para EM en hombres y mujeres, aunque existe una gran variación en las TME en el periodo. Al analizar la población total se observa un punto de quiebre a la disminución en 2005. Al desagregar por latitud, la tendencia es decreciente en la zona norte y centro significativamente, no así en la zona sur. Finalmente, hay un incremento de 25% en la tasa bruta de mortalidad debido al descenso del riesgo de morir por EM (-28,46%), a un cambio en la estructura de la población (25,17%) y un incremento del tamaño poblacional (28,29%).

La tendencia decreciente de la mortalidad por EM para ambos sexos inició en 2005 y existen tres razones que podrían explicarlo: disminución de los factores de riesgo, mejora en el diagnóstico y/o tratamiento.

Los factores de riesgo si bien no influyen de forma directa a la mortalidad, pueden empeorar la progresión de la enfermedad, y, por consiguiente, el pronóstico. En este sentido, gracias a los estudios de migración se ha evidenciado que el ambiente prevalece por sobre la genética⁴. De esta forma, el consumo de tabaco, la obesidad y el clima de latitudes altas, con pocas horas de exposición solar (que se asocia a niveles bajos de vitamina D)¹⁷, aumentan el riesgo de desarrollar EM. En Chile, el sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida ha aumentado de 64,50% en 2009-2010¹⁸ a 73,60% en 2016-2017¹⁹. El consumo de tabaco ha disminuido del 43,40% en 2009-2010 al 36,50% en 2016-2017, siendo más prevalente en hombres (37,80% en 2016-2017) que en mujeres (29,10% en 2016-2017)²⁰. Si bien el tabaquismo ha disminuido, sigue teniendo una alta prevalencia. Además, en 2016-2017 la prevalencia de deficiencia de vitamina D fue de 20,80% en adultos mayores de 64 años¹⁹. Así, considerando que la población chilena tiene alta exposición a factores de riesgo, la tendencia a partir de 2005 no podría atribuirse a disminuciones en estos.

En cuanto al diagnóstico de EM, este se realiza utilizando los criterios de McDonald establecidos en 2001, demostrando en eventos separados la diseminación en el tiempo (DIT) y en espacio (DIS) sin otras posibilidades diagnósticas²¹. Estos criterios se actualizaron en 2005, 2010 y 2017²². En 2005 se implementó como criterio imágenes de resonancia magnética (IRM) anormales en dos ocasiones separadas por menos de 30 días²³, sin embargo, al evaluar solo el número de lesiones, resultó complejo para aquellos sin experiencia neurorradiológica²¹. La actualización de 2010 se centra en demostrar DIS en el número de lesiones y la localización²¹. La actualización de 2017 incluye un análisis de líquido cefalorraquídeo mediante bandas oligoclonales que permiten diagnosticar la EM después del primer evento clínico, aumentando la sensibilidad y la especificidad diagnóstica^{22,23}. En este ámbito, la implementación de la IRM ha sido fundamental. La disponibilidad en Chile de la IRM comenzó en 1989 por iniciativas privadas²⁴ y en 2004 estuvo disponible en hospitales públicos²⁵. Para el 2014, la Sociedad Chilena de Radiología y el MINSAL aseguraban que en el país habían 120 resonadores magnéticos, de los cuales 14 se encontraban en el sistema público²⁶. Esto da cuenta de la inequidad y demora en el diagnóstico en los pacientes que se atendían en el sistema público, aproximadamente el 78% de la población según el último Censo en Chile (2017)²⁷,

lo que podría influenciar la disminución de la TME observada desde 2005, dado que actualmente se tiene mayor acceso a IRM.

Respecto a la práctica clínica, en Chile se utilizan los criterios McDonald más actualizados. Lo anterior es relevante ya que cuando se administran terapias modificadoras de la enfermedad en etapas precoces, las recaídas y futuras discapacidades se previenen, por tanto, el diagnóstico anticipado es crucial para reducir las complicaciones y la mortalidad de la EM^{9,22}. Dado que en Chile se pone en práctica las actualizaciones de los criterios iniciadas en 2005, la mejora diagnóstica en el periodo pudiera ser una causa del descenso en la TME.

En cuanto al tratamiento, pese a que en Chile existen programas que amplían el número de personas que acceden al mismo, el cual inició con el *Programa piloto de tratamiento con inmunomoduladores para pacientes beneficiarios de Fonasa que padecen esclerosis múltiple*⁹ y que luego se vio respaldado por el programa de Garantías Explícitas en Salud (GES) y la ley Ricarte Soto^{28,29}, el impacto de estas prácticas en la TME requeriría de un enfoque contrafactual. Además, para evaluar el tratamiento como tal se requeriría un estudio de casos y controles. En ambos casos se escapa del enfoque de esta investigación.

Es importante considerar los cambios en la población, ya que EM interactúa con el envejecimiento natural, las comorbilidades y la disminución de la eficacia de la terapia modificadora de la enfermedad debido a la neurodegeneración acumulada con la edad²². Un análisis de la mortalidad bruta por EM habría dado un aumento del 25% para la población total, y si se desagrega por sexo, daría un aumento del 40,00% en las mujeres y de 10,00% en los hombres entre 1997-2019. Sin embargo, al considerar el cambio poblacional, se puede confirmar que el riesgo de fallecer por EM ha disminuido en 28,46% en la población total, 8,28% en las mujeres y 49,69% en los hombres. Este incremento aparente de la tasa bruta puede deberse al aumento en el tamaño de la población y el envejecimiento de la sociedad chilena. Así, en la práctica clínica puede existir un aumento en las muertes por EM, pero en realidad, el riesgo de morir ha disminuido.

Con relación a la latitud, un estudio publicado en la revista *Neurology* (2022) reportó la asociación de la latitud no lineal con respecto a la severidad de la enfermedad³⁰. La EM más grave se relaciona con latitudes más altas, lo cual se explica por la menor exposición a la radiación UVB y, por consecuencia, la de vitamina D, que además de ser un factor de riesgo, demostró una mayor acumulación de discapacidad antes de los seis y 18 años de edad³⁰. De esta forma, la latitud como factor de riesgo de la EM es más significativa en los primeros años de vida, evidenciándose una mayor frecuencia en los individuos que viven sus primeros 15 años en latitudes templadas (1/2.000) que en los que se encuentran en latitudes tropicales (1/10.000)³¹. Según lo obtenido en nuestro estudio, en Chile no se evidenció una tendencia significativa a la baja en la TME de la zona sur en contraste con la zona norte, lo que puede deberse a los pocos casos. Esta diferencia de ambas zonas si bien, se podría relacionar con la baja exposición de UVB en los primeros años de vida, se debe considerar la influencia de la genética europea en la zona sur, la cual tiene mayor incidencia de EM⁶. En Chile

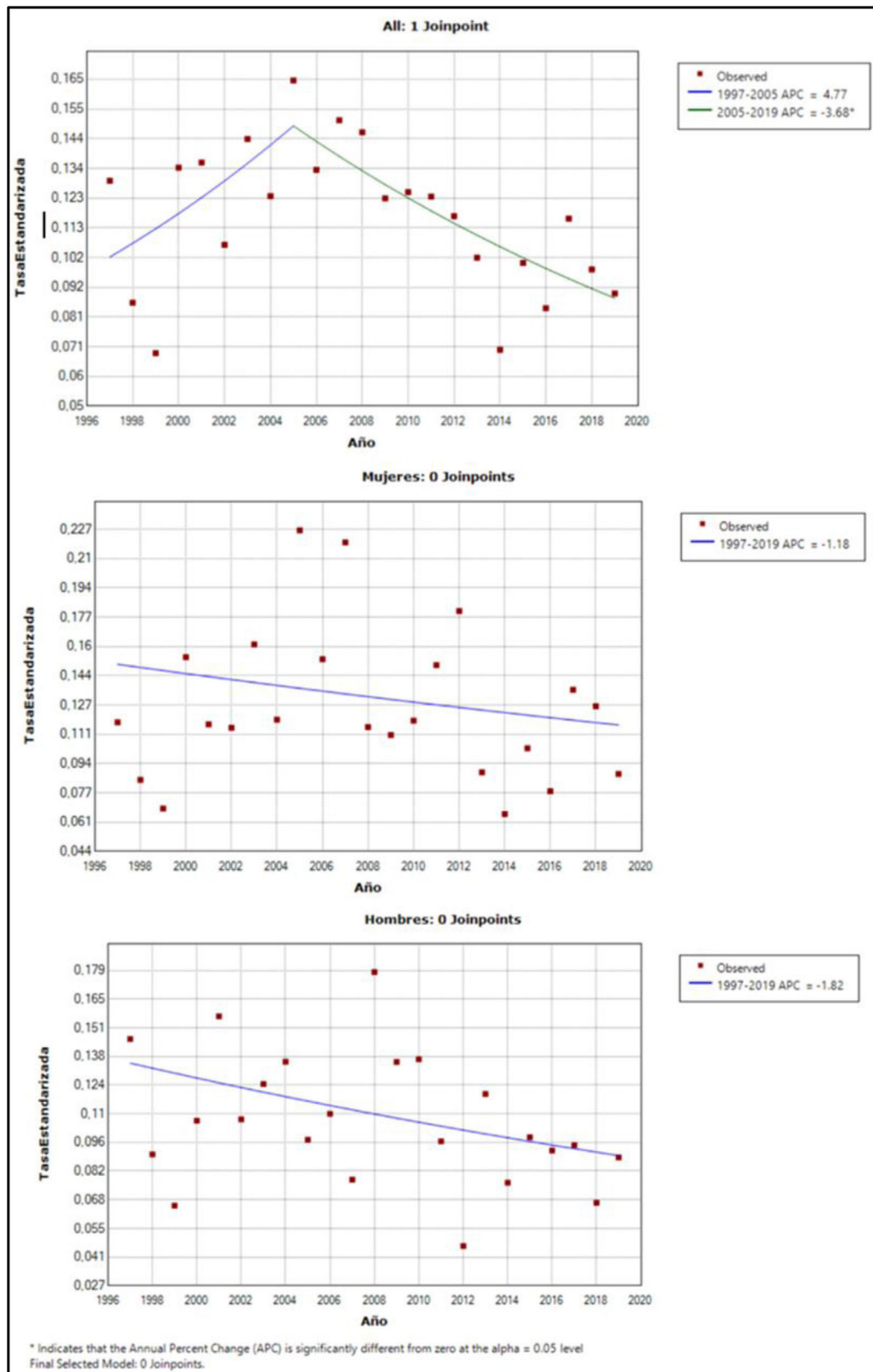


Figura 1 Tasas de mortalidad de EM estandarizadas y estimadas por *Joinpoint* para la población total, mujeres y hombres, Chile 1997-2019.

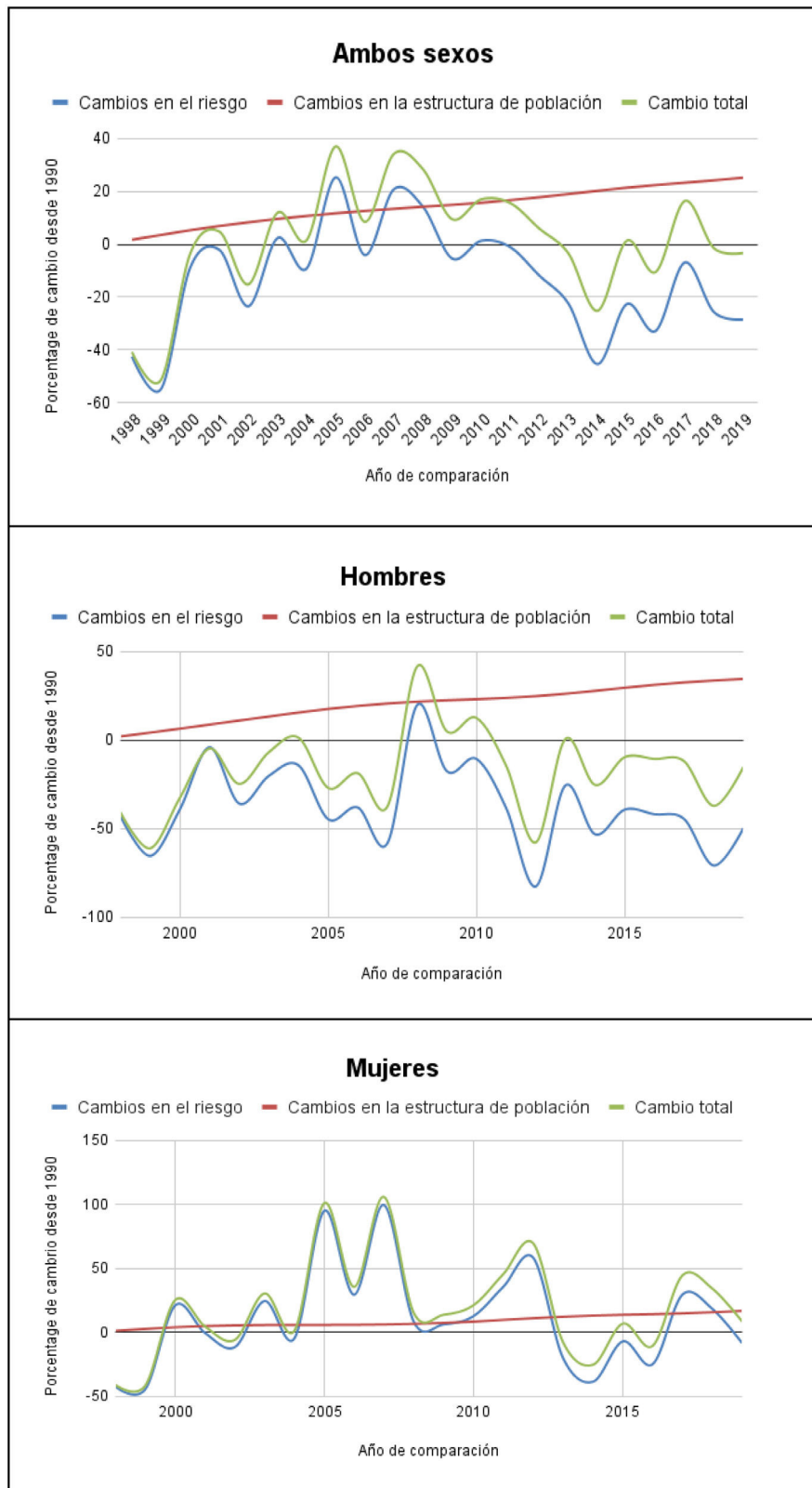


Figura 2 Evolución del cambio porcentual en términos de tasa bruta de mortalidad de EM de la población total, mujeres y hombres en Chile durante el periodo 1998 a 2019, con respecto al año de referencia 1997.

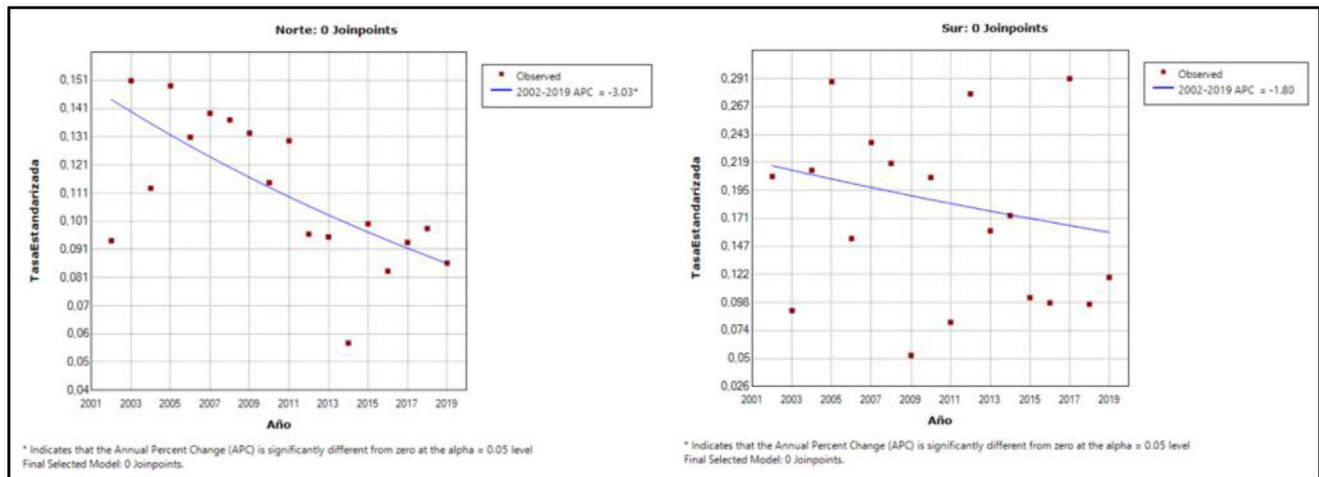


Figura 3 Tasas de mortalidad de EM estandarizadas y estimadas por *Joinpoint* para la población total desagregada por latitud, Chile 1997-2019.

desde 1883 ocurrió una alta inmigración a la zona debido a la contratación de colonos franceses, alemanes, suecos e italianos³². Por otro lado, al concentrarse la población en la zona norte y central de Chile³³, si hubiera más casos en el sur, podría concordar con los datos internacionales, en donde existe un aumento de la mortalidad en las zonas más cercanas a los polos³⁴. Lo anterior se ve reflejado en que la prevalencia de EM en Brasil que es siete veces menor que en Australia, 19 veces menor que en Europa (con excepción de Croacia y Eslovenia) y 42 veces menor que en Canadá³⁰.

Con respecto al contexto internacional, entre 1990-2016 la TME por edad para EM se redujo en un 11,5%, no obstante, al desagregar por país estos cambios no fueron significativos³⁵. Estos resultados son congruentes con los obtenidos en el presente estudio al desagregar por sexo, no así cuando se analiza toda la población, donde se ve una tendencia significativa decreciente. Los datos internacionales podrían explicarse porque los criterios de McDonald de 2010 y 2017 diagnostican a los pacientes con EM tempranamente, por tanto, hay una disminución en las recaídas y síntomas, lo que disminuye la tasa de mortalidad²². Los factores ambientales también podrían ser una explicación para una presentación más leve de EMRR. Un ejemplo es el tabaquismo que ha disminuido en Europa y América del Norte. Fumar se asocia con mayores recaídas, deterioro de la enfermedad y disminución del efecto de la terapia modificadora de la enfermedad²². Por otro lado, en los EE. UU. ha habido evidencia de una actividad reducida de la EMRR, lo cual se puede atribuir a la nueva terapia modificadora de la enfermedad, que es más eficaz para prevenir recaídas y la progresión de la enfermedad²².

En Chile hay escasa información sobre la EM ya sea incidencia, prevalencia o mortalidad, por tanto, este trabajo aporta evidencia para el conocimiento de esta rara enfermedad.

Entre las limitaciones, no se pudo calcular la edad mediana de defunción por EM, porque los datos proporcionados por el MINSAL fueron categorizados por quinquenio. Además, no se pudo evaluar la tendencia de las tasas de mor-

talidad por grupos de edad dado las reducidas defunciones y con ello, no se identificó algún rango etario más afectado. Por otra parte, puede existir un sesgo de registro en la causa básica de muerte del CMD, ya que al momento de la muerte no siempre existe un neurólogo que confirme el diagnóstico. La variabilidad de las tasas en el periodo son producto del bajo número de muertes y al aumentar su magnitud, hacen variar de forma considerable las tasas. Además, debido a que no hay datos de incidencia, no es posible tener una imagen completa de la EM.

Conclusión

La TME por EM en Chile ha disminuido en el periodo 1997-2019 desde 2005, lo que puede deberse a la implementación de los criterios diagnósticos actualizados. Hubo una disminución del riesgo de morir por EM para mujeres y hombres, pese a que las tasas brutas de mortalidad fueron en aumento. Esto se explica por el incremento en el tamaño y el envejecimiento poblacional. Además, se evidenció que la TME por EM tiene relación con la latitud, en donde se observa disminución significativa de la TME solo en la zona norte. Si bien Chile tiene una baja tasa de mortalidad por EM, esta enfermedad genera altos costos en las familias y sistemas de salud, por lo que se debe seguir estudiando para conocer la incidencia (figs. 1-3).

Financiación

Este estudio no cuenta con fuente de financiación.

Conflicto de intereses

Las/os autoras/es declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Ministerio de Salud por entregarnos los datos para la realización de este estudio.

Bibliografía

- Delgado-Cabrera R, Galán-Palma PA, Fernández-Mogollón JL. Clinical-epidemiological characteristics of patients with multiple sclerosis in two high complexity hospitals. *Rev. Cuerpo Med. HNAAA*. 2021;14:35–9, <http://dx.doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.141.868>.
- Amezcuza L, Rivas E, Joseph S, Zhang J, Liu L. Multiple Sclerosis Mortality by Race/Ethnicity, Age, Sex, and Time Period in the United States, 1999-2015. *Neuroepidemiology*. 2018;50:35–40, <http://dx.doi.org/10.1159/000484213>.
- Ninoska Fritz E, Yerko Medina P, Pedro Morales R. Esclerosis múltiple en Chile: Tendencia de los egresos hospitalarios entre los años 2017-2020. *ANACEM [Internet]*. 2001;15:63–6. Disponible en: <https://revista.anacem.cl/ediciones-revista/41/Revista%20Vol.%2015-2.pdf>.
- Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol [Internet]*. 2019;26:27–40, <http://dx.doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.141.868>.
- Haase S, Linker RA. Inflammation in multiple sclerosis [Internet]. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14, <http://dx.doi.org/10.1177/17562864211007687>, 17562864211007687.
- Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler [Internet]*. 2020;26:1816–21, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458520970841>.
- Vázquez-Gómez LA, Hidalgo Mesa C, Beltrán González BM, Broche-Pérez Y, Mederos-Herrera AM. Perfil epidemiológico, clínico e imagenológico de la esclerosis múltiple. *MediSur*. 2021;19:948–58.
- Díaz V, Barahona J, Antinao J, Quezada R, Delgado I, Silva C, et al. Incidence of multiple sclerosis in Chile. A hospital registry study. *Acta Neurol Scand [Internet]*. 2012;125:71–5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01571.x>.
- Nogales-Gaete J, Aracena R, Agurto P, Cepeda S, Figueroa C, González C, et al. Programa piloto para pacientes beneficiarios de Fonasa, que padecen Esclerosis Múltiple: Tratamiento con Inmunomoduladores en el Sistema Público de Salud de Chile. Informe del primer año, 10 de julio 2008-30 de Junio 2009. *Rev chil neuro-psiquiatr*. 2010;48:9–92, <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272010000100002>.
- Guía Clínica 2010 Esclerosis Múltiple [Internet]. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/wrdprss.minsal/wp-content/uploads/2014/12/Esclerosis-M%C3%BAltiple.pdf>.
- World Health Organization. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud [Internet]. OPS, Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud; 1995. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/6282/Volume1.pdf>.
- Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez Christopher AD, Murray JL, Lozano R, Inoue M. AGE Standardization of Rates: A New Who Standard. *WHO*; 2001. p. 1-4.
- Morrow V, Lives Y, Boddy J, Lamb R. The ethics of secondary data analysis: Learning from the experience of sharing qualitative data from young people and their families in an international study of childhood poverty [Internet]. University of Sussex; 2014. Disponible en: www.younglives.org.uk.
- Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000;19:335–51, [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(20000215\)19:3<335::aid-sim336>3.0.co;2-z](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(20000215)19:3<335::aid-sim336>3.0.co;2-z).
- Valls J, Clèries R, Glvez J, Moreno V, Gispert R, Borrs JM, et al. RiskDiff: A web tool for the analysis of the difference due to risk and demographic factors for incidence or mortality data. *BMC Public Health*. 2009;9:473, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-9-473>.
- Bashir S, Estève J. Analysing the difference due to risk and demographic factors for incidence or mortality. *Int J Epidemiol*. 2000;29:878–84, <http://dx.doi.org/10.1093/ije/29.5.878>.
- Jhonson L. Carencia de vitamina D [Internet]. Manual Merk; 2022. Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/es-us/hogar/trastornos-nutricionales/vitaminas/carencia-de-vitamina-d>.
- Ministerio de Salud, Pontificia Universidad Católica de Chile, Universidad Alberto Hurtado. Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2009-2010. 2010.
- Ministerio de Salud. Facultad de Medicina PUC de C, Centro UC encuestas y estudios longitudinales. Informe Final ENS. Producto N (4 - Versión 3) [Internet]. Santiago; 2017: 40-329. Disponible en: https://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/01/ENS_2016_2017_Informe_final_V4.3.pdf.
- Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017, Primeros Resultados [Internet]. Santiago; 2017. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17-PRIMEROS-RESULTADOS.pdf>.
- Carnero Contentti E. Criterios diagnósticos para esclerosis múltiple: revisión de los criterios de McDonald 2010. *Neurología Argentina*. 2012;4:102–4.
- Sorensen PS, Sellebjerg F, Hartung HP, Montalban X, Comi G, Tintoré M. The apparently milder course of multiple sclerosis: changes in the diagnostic criteria, therapy and natural history. *Brain*. 2020;143:2637–52, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awaa145>.
- Schwenkenbecher P, Wurster U, Konen FF, Ginge S, Sühs KW, Wattjes MP, et al. Impact of the McDonald Criteria 2017 on Early Diagnosis of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2019;10:188, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2019.00188>.
- Huete LI. Neuroradiología: Breve Historia de su Desarrollo en Chile. *Rev Chil Radiol*. 2003;9:104–7, <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-93082003000200010>.
- SAVAL net. Hospital Barros Luco incorpora moderno equipo de resonancia magnética nuclear [Internet]. 2005 [consultado 15 Oct 2022]. Disponible en: <https://www.savallnet.cl/mundo-medico/noticias/6258.html>.
- Asociación de Mutualidades. Chile Tiene Menos De La Mitad De Los Resonadores Magnéticos Y Escáneres Que El Promedio De Los Países De La OCDE [Internet]. 2017 [consultado 3 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.asociaciondemutuales.cl/2014/07/28/chile-tiene-menos-de-la-mitad-de-los-resonadores-magneticos-y-escaneres-que-el-promedio-de-los-paises-de-la-ocde/>.
- Ministerio de Salud, CASEN. SALUD, Síntesis de resultados [Internet]. 2018 [consultado 7 Nov 2022]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/10/CASEN-Salud-2017.pdf>.
- Chile Atiende, Gobierno de Chile. Ley Ricarte Soto [Internet]. 2023 [consultado 10 Ene 2023]. Disponible en: <https://www.chileatiende.gob.cl/fichas/38873-ley-ricarte-soto>.
- Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. 67. Esclerosis múltiple remitente recurrente [Internet] [consultado 29 Ago 2022]. Disponible en: <https://auge.minsal.cl/problemasdesalud/index/67>.
- Vasanthaprasad V, Khurana V, Vadapalle S, Palace J, Adlard N. Systematic literature review and meta-analysis of the pre-

- valence of secondary progressive multiple sclerosis in the USA, Europe, Canada, Australia, and Brazil. *BMC Neurol.* 2022;22:301, <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-022-02820-0>.
31. Levin MC. Esclerosis Múltiple (EM). Manual Merk; 2022 [consultado 12 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/professional/neurologic-disorders/demyelinating-disorders/multiple-sclerosis-ms>.
32. Bravo Acevedo G, Norambuena Carrasco C. Procesos Migratorios en Chile: una mirada Histórica-Normativa [Internet]. Chile: Academia Nacional de Estudios Políticos y Estratégicos; 2018 [consultado 4 Ene 2023]. Disponible en: <https://anepe.cl/wp-content/uploads/2020/10/LIBRO-ANEPE-43.pdf>.
33. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. El fenómeno migratorio: Marzo 2019 Evolución legislativa nacional, experiencia comparada y principales puntos de conflicto en la actual discusión legislativa. [Internet]. 2019 [consultado 4 Ene 2023]. Disponible en: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.bcn.cl/proyectosprioritarios/migracion/pdf/El_fenomeno_migratorio_evolucion_legislativa_nacional_experiencia_comparada_y_principales_puntos_de_conflicto_en_la_actual_discusion_legislativa.pdf](https://www.bcn.cl/proyectosprioritarios/migracion/pdf/El_fenomeno_migratorio_evolucion_legislativa_nacional_experiencia_comparada_y_principales_puntos_de_conflicto_en_la_actual_discusion_legislativa.pdf).
34. Vitkova M, Diouf I, Malpas C, Horakova D, Kubala Havrdova E, Patti F, et al. Association of Latitude and Exposure to Ultraviolet B Radiation With Severity of Multiple Sclerosis: An International Registry Study. *Neurology.* 2022;98:e2401–12, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000200545>.
35. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for cited the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18:269–85, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30443-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30443-5).