

Plan de garantías de atención y tratamiento para pacientes con esclerosis múltiple: Impacto en beneficiarios del sistema público de Chile 2008-2018

Julio Vargas Osses^{1,2}, Luis Rodrigo Aracena Conte^{1,2}, Sergio Cepeda Zumaeta^{1,2}, Claudio Eloiza C^{1,2}, Paula Agurto Merino¹, Pablo Arteaga Pérez³, José Luis Gallegos Marino³, Waleng Ñancupil Reyes³, Pedro Zitko Melo⁴, Jorge Nogales-Gaete⁵, David Sáez Méndez^{1,2,5}.

Care and Treatment Guarantee Plan for Patients with Multiple Sclerosis: Impact on Beneficiaries of the Chilean Public System 2008–2018

RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es una patología que afecta mayoritariamente población joven, causando discapacidad irreversible sin tratamiento. El programa nacional de EM mejora el acceso al diagnóstico, tratamiento y pronóstico de pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR). **Objetivos:** Describir la cohorte más grande de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) del sistema público de salud chileno, analizar el impacto del programa nacional como política de salud en la evolución clínica y la oportunidad diagnóstica (tiempo en años entre el primer brote y el ingreso al programa) antes y después de 2010, fecha de incorporación de la patología al programa de garantías explícitas en salud (GES) del ministerio de salud (MINSAL). **Metodología:** Se realizó un estudio transversal y retrospectivo con la información de 921 fichas clínicas de pacientes con EMRR, desde 2008 hasta 2018. El impacto en la evolución clínica se evaluó comparando el puntaje de EDSS (expanded disability status scale) de ingreso con el de la reevaluación clínica. La oportunidad diagnóstica se analizó comparando los datos de pacientes ingresados antes y después de 2010. Se realizó análisis multivariado para objetivar su relación con la edad, género, presentación clínica, discapacidad inicial y región de procedencia. **Resultados:** La edad promedio de los pacientes fue 34.5 años. La relación mujer : hombre

¹Servicio de Neurología, Complejo Asistencial Barros Luco Trudeau. Santiago, Chile.

²Académico Departamento de Neurología y Neurocirugía Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Residente Neurología, Departamento de Neurología y Neurocirugía Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁴Unidad de Estudios Asistenciales, Complejo Asistencial Barros Luco Trudeau, Servicio de Salud Metropolitano Sur. Santiago, Chile.

⁵Clínica INDISA. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Julio Vargas Osses / j_vargas@uchile.cl

Financiamiento: Beca Proyectos de Investigación SAVAL – Universidad de Chile, 2018 Fondo U-INICIA 2020 – 2023, Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Ninguna de las entidades proveedoras de los fondos tuvo injerencia en el diseño de los estudios ni en la recolección, análisis ni interpretación de los datos; ni en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito.

Recibido: 15 de julio de 2024.
Aceptado: 17 de septiembre de 2024.

fue 2,2:1. El 40.5% de los pacientes ingresó con EDSS (expanded disability status scale) mayor o igual a 3. En la reevaluación clínica disminuyó al 32.5%. Ninguna variable demográfica afectó la oportunidad diagnóstica. **Conclusión:** El acceso al programa de EMRR no es afectado por edad, género, presentación clínica, discapacidad ni región de procedencia, a pesar de distribución desigual de pacientes con EMRR en el país y las diferencias en acceso a tecnologías diagnósticas en cada una de ellas.

Palabras clave: Accesibilidad a los Servicios de Salud; Esclerosis Múltiple; Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente; Mielitis.

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a pathology that mainly affects the young population, causing irreversible disability without treatment. The national multiple sclerosis program improves access to diagnosis, treatment, and prognostic of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). **Aim:** Describe the biggest cohort of patients with RRMS in the Chilean public health system, analyze the impact of the national program in the clinical evolution and the diagnostic opportunity (time in years between the first outbreak and entry into the program) before and after 2010, date of incorporation of the pathology to the explicit health guarantees program (GES) of the Ministry of Health (MINSAL). **Methods:** A cross-sectional and retrospective study was carried out with the information extracted from 921 clinical records of patients with RRMS from 2008 to 2018. The impact on the clinical evolution was evaluated by comparing the initial EDSS with the control. Diagnostic opportunity was analyzed by comparing the data before and after 2010. Multivariate analysis was carried out to objectify its relationship with age, gender, clinical presentation, initial disability, and region of origin. **Results:** The mean age of the patients was 34.5 years. The female-to-male ratio was 2.2:1. 40.5% of patients were admitted with EDSS (expanded disability status scale) greater than or equal to 3. At the clinical reevaluation, this percentage decreased to 32.5%. No demographic variable affected the diagnostic opportunity. **Conclusion:** Access to the RRMS program is not affected by age, gender, clinical presentation, disability, or region of origin, despite the unequal distribution of patients with RRMS in the country and the differences in access to diagnostic technologies in each of them. **Keywords:** Health Services Accessibility; Multiple Sclerosis; Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting; Myelitis.

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante inmunomediada crónica del sistema nervioso central, multifactorial, que

afecta en mayor proporción a población joven de sexo femenino.

Es considerada una enfermedad poco frecuente

en Latinoamérica (LATAM)¹. En Chile presenta una prevalencia media – baja, con 14 casos por 100.000 habitantes² según el estudio realizado en la región de Magallanes, y una incidencia en torno a 0,9 / 100.000 (en el período 2001-2006)³.

A nivel latinoamericano, la prevalencia de esclerosis múltiple se describe de niveles bajos a medios (de 5:100.000 a 5-35:100.000)⁴; sin embargo, habría un aumento en la incidencia de 0.15 a 3 casos por 100.000 habitantes al año^{5,6}.

Se ha descrito un aumento progresivo en la prevalencia de esclerosis múltiple al alejarse de la línea del Ecuador, con un aumento de 0.33/100.000 casos por cada grado de latitud alejado de ésta⁷ El estudio chileno que aborda esta temática no logró establecer un gradiente latitudinal dentro del país³, lo que se condice con estudios realizados en la Patagonia argentina⁸.

El aumento de casos de EM estaría condicionado por un mejor acceso a neuroimágenes, un mayor conocimiento en torno a la patología y la aplicación de los criterios de McDonald en constante actualización^{9,10,11}.

La edad de inicio en LATAM es similar a lo descrito para pacientes caucásicos (32 años)^{12,13}. La relación mujer/hombre está en torno a 2-2.5:1, presentando un aumento progresivo a expensas de mujeres en los últimos años, en concordancia con la tendencia mundial^{3,14,15}.

Tanto a nivel nacional como latinoamericano, es escasa la literatura respecto a experiencias de políticas públicas de salud para abordar esta patología.

En el sistema de salud público chileno, la población beneficiaria del FONASA alcanzaba a fines de 2018 un 75% de la población nacional¹⁶, cifra que sigue aumentando con el paso de los años.

Conscientes de la magnitud de la población beneficiaria, se implementa en 2008 un programa piloto para pacientes con EMRR en el complejo asistencial Barros Luco Trudeau (CABL), dependiente del servicio de salud metropolitano sur del MINSAL, ubicado en el sector sur de la ciudad de Santiago¹⁷. Luego de una evaluación inicial favorable, el 1 de julio de 2010 se establece como programa nacional, incorporándose al

programa de Garantías Explícitas en Salud (GES) del ministerio de salud (MINSAL).

La última descripción de la cohorte de pacientes evaluados en el programa data de 2014, sin haberse evaluado el impacto real de éste en la disminución de la latencia al diagnóstico, inicio de tratamiento ni evolución clínica de los pacientes.

Son variadas las determinantes que inciden en el acceso al diagnóstico y tratamiento de una patología como la EMRR¹⁸. En esta línea, la literatura es clara al demostrar que el diagnóstico precoz impacta favorablemente el pronóstico¹⁹.

La escolaridad mayor o igual a 12 años sería un factor protector en cuanto a la progresión de discapacidad en pacientes con EMRR. De hecho, una mayor edad y menos años de educación al momento del diagnóstico se ven más frecuentemente en pacientes con EDSS mayor o iguales a 3²⁰. Además, la educación se relaciona con el nivel socioeconómico, lo cual impacta en opciones laborales presentes y futuras^{21,22}. De hecho, a mayor discapacidad por EM, menor es la posibilidad de conseguir empleo²³ y al contrario, la estabilidad de la enfermedad se asocia a un menor riesgo de abandonarlo²⁴.

La relación entre el nivel socioeconómico y el desarrollo de EM es controversial. Un meta análisis de 2015 evidenció que, en los países con mayor desigualdad, la tendencia a mayor desarrollo de EM es en los sectores más acomodados²⁵. Ello podría atribuirse al mayor acceso a métodos diagnóstico y tratamiento de la población con mayores recursos, y no necesariamente a una mayor prevalencia real a este nivel. Esto podría considerarse en la línea de lo descrito en un estudio nacional de 2023, que compara un segmento de la población beneficiaria del sistema público con beneficiarios del sistema privado de salud²⁶.

Antes del programa GES de EMRR, el factor económico era una limitante severa para un diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado. El manejo se limitaba a la corticoterapia durante los brotes, coincidente con la realidad de lugares sin sistemas de salud universales. Además, el bajo nivel socioeconómico en Chile se correlaciona con una mayor exposición a factores de riesgo

cardiovascular, como tabaquismo, obesidad, dislipidemia e hipertensión arterial, agregando peor pronóstico a la evolución de la enfermedad²⁷ y progresión de la discapacidad.

Por todo lo señalado, es importante describir la cohorte chilena más grande de pacientes con EMRR beneficiaria del sistema público de salud, y el impacto que ha tenido la introducción de un acceso amplio al diagnóstico y tratamiento en dicha población.

Pacientes y método

Se realizó un estudio observacional transversal y retrospectivo. Se extrajeron los datos de las fichas clínicas de los 921 pacientes con diagnóstico confirmado de EMRR en el centro de referencia nacional del CABL, desde sus inicios en 2008, como programa piloto, hasta el 31 de diciembre del año 2018.

Las variables extraídas fueron las siguientes:

- Región de procedencia
- Edad de ingreso al programa
- Género
- Comorbilidades
- Clínica del primer brote, con su correlato radiológico en RM de cerebro y/o médula
- Discapacidad al ingreso y al primer control evolutivo, según la escala EDSS
- Años transcurridos entre la primera manifestación clínica de la enfermedad y el ingreso al programa

Este último período se definió como la variable de oportunidad diagnóstica, y mediante análisis multivariado, se analizó su relación con la región de procedencia, género, edad de ingreso al programa, clínica del primer brote y discapacidad de ingreso. Para este último análisis se debió excluir los datos de 28 pacientes, por no recordar con claridad el año de su primer brote. Esto afectó los resultados, pero no llegando a resultar estadísticamente significativo.

El estudio fue llevado a cabo previa aprobación por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Sur, según consta en el Memorándum número 035 de fecha 2 de febrero de 2021.

Resultados

La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 34.5 años. La proporción mujer: hombre fue de 2.2 : 1 (636 mujeres; 69%).

Las tres regiones con más casos fueron la metropolitana (432 casos), región del Bío-Bío (90 casos) y Valparaíso (82 casos), con el 48.4, 10 y 9.2%, respectivamente.

El detalle de la clínica del primer brote se expone en la tabla 1. Las comorbilidades al momento del diagnóstico se detallan en la tabla 2.

Al ingreso, un 40.5% de los pacientes presentaba un EDSS mayor o igual a 3. En el seguimiento, este porcentaje descende, como se aprecia en la figura 1 (en gris claro: EDSS de pacientes al momento del ingreso; en negro, EDSS en su reevaluación). Lo mismo ocurre en pacientes con EDSS mayores a 3, hasta llegar a un EDSS de 6.5. Desde ese punto, al control se evidencia un aumento de la discapacidad al momento del control. Cabe destacar que estos controles, en la mayoría de los casos, fueron al año de evolución; sin embargo, este tiempo fue mayor en una proporción de éstos, limitando otras conclusiones que se puedan extraer de este análisis.

Aproximadamente 1/3 de los pacientes ingresó al programa entre 0 y 2 años desde su primer brote, y la mayoría antes de 4 años (Figura 2).

Se apreció una tendencia al retraso diagnóstico en pacientes mayores de 50 años, la que no resultó estadísticamente significativo (Figura 3).

Al inicio del programa, ingresaron pacientes con enfermedad de mayor tiempo de evolución. Con el paso de los años, aumentó progresivamente y en forma sostenida la proporción de pacientes que ingresó cada vez más precozmente, gracias a la socialización de este en el ambiente neurológico nacional y a la aplicación sistemática de los criterios de McDonald, que permiten hacer diagnóstico cada vez más precoz, asimilándose cada vez más a las cifras de países desarrollados al disminuir progresivamente la brecha entre inicio de síntomas, diagnóstico e inicio de tratamiento. Los detalles se aprecian en la figura 4: en gris claro, los ingresos de cada año cuyos síntomas iniciaron antes de 2010; en negro, los ingresos cuyos síntomas iniciaron luego de 2010. Desde 2013 en adelante, la proporción de pacientes que

ingresaron al programa por inicio de sus síntomas durante el mismo año aumentó en forma sostenida, siendo en 2018 anecdótico el ingreso de pacientes con retraso diagnóstico mayor a un año.

Para objetivar el impacto del programa GES de esclerosis múltiple sobre la latencia al diagnóstico e inicio de tratamiento, se estudió la relación entre oportunidad diagnóstica y edad, género, presentación clínica del primer brote, discapacidad al ingreso y región de procedencia. El análisis multivariado evidenció que la oportunidad diagnóstica en Chile, desde la implementación del programa GES de

EM a nivel del sistema público, no se ve afectada por ninguna de estas variables, garantizando un acceso universal sin discriminación a pacientes beneficiarios del FONASA.

Conclusiones

La distribución por género de los pacientes se mantiene en rangos similares, pasando de 2:1 a 2.2:1, similar a resultados internacionales, con proporción mujer: hombre entre 2:1 y 3:1²⁹. La edad promedio de ingreso al programa aumentó, de 29 a 34.5 años.

Tabla 1. Descripción de la cohorte de pacientes con EMRR 2008–2018.

| Edad promedio (años) | | 34.5 | |
|----------------------|-----|------|------|
| Género | N | | % |
| Mujeres | 636 | | 69 |
| Hombres | 285 | | 31 |
| Primer brote | | | |
| Piramidal | 197 | | 21.4 |
| Sensitivo | 158 | | 17.1 |
| Visual | 141 | | 15.3 |
| Cerebeloso | 67 | | 7.3 |
| Tronco | 196 | | 21.3 |
| Mielitis | 162 | | 17.6 |

Tabla 2. Comorbilidades al momento del diagnóstico en pacientes con EMRR.

| Comorbilidad | Pacientes | % del total de la muestra |
|------------------------------------|-----------|---------------------------|
| Tabaquismo | 187 | 20 |
| Depresión | 71 | 7.7 |
| Hipertensión Arterial | 58 | 6.3 |
| Hipotiroidismo | 49 | 5.3 |
| Migraña | 26 | 2.8 |
| Diabetes Mellitus | 22 | 2.4 |
| Epilepsia | 14 | 1.5 |
| Dislipidemia | 12 | 1.3 |
| Asma | 12 | 1.3 |
| Artritis Reumatoide | 7 | 0.76 |
| Enfermedad Inflamatoria Intestinal | 2 | 0.2 |

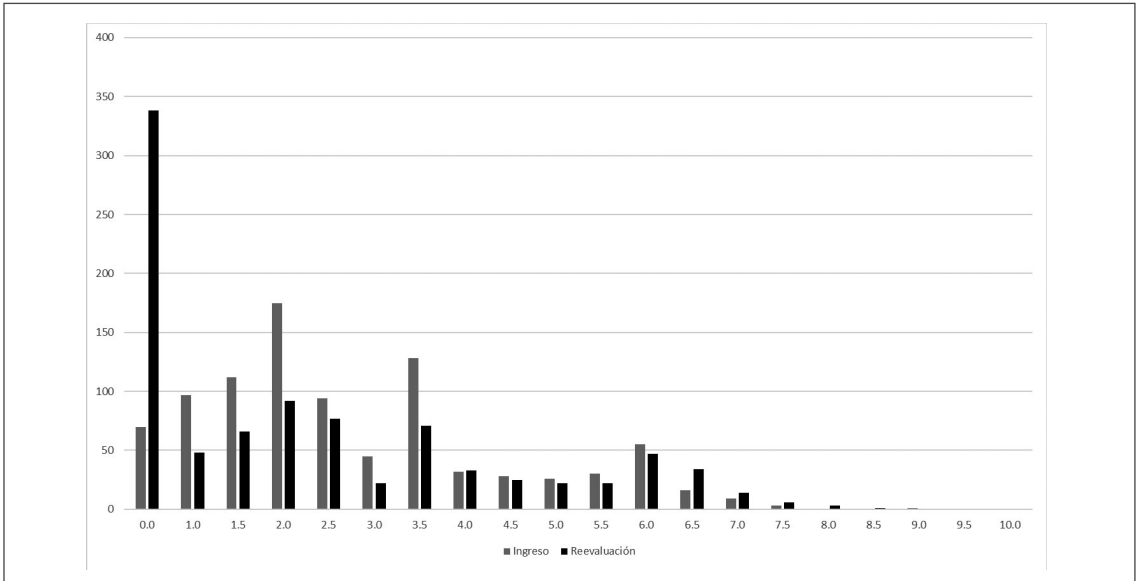


Figura 1: EDSS Total al ingreso y al momento de la reevaluación clínica.

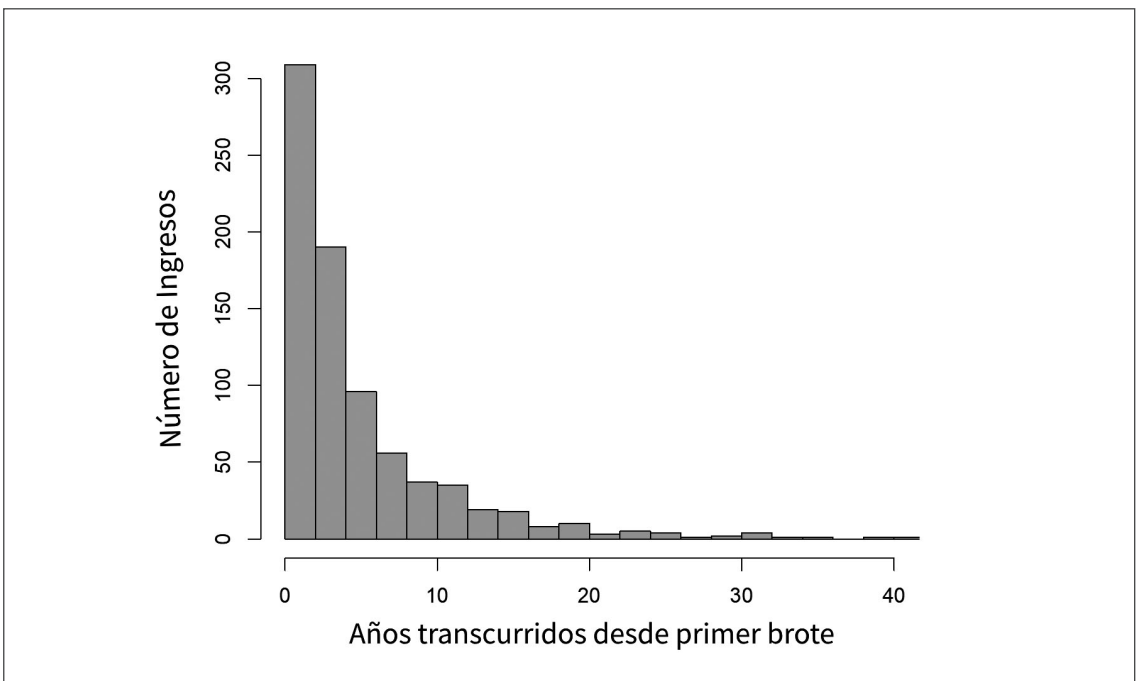


Figura 2: Ingresos de pacientes con EMRR según años de evolución.

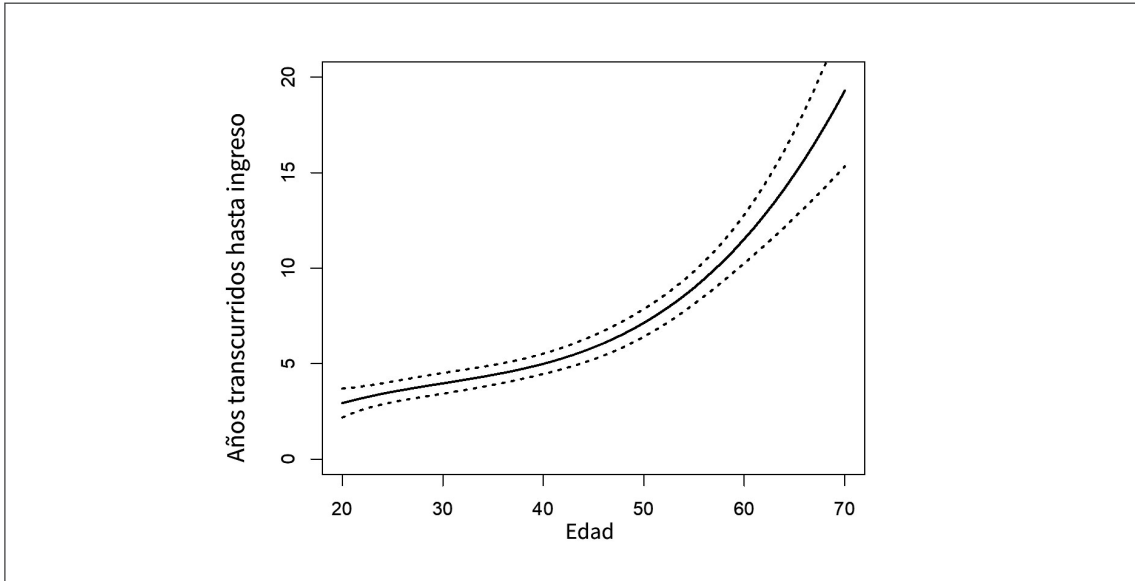


Figura 3: Relación entre edad e ingreso al programa nacional de EM.

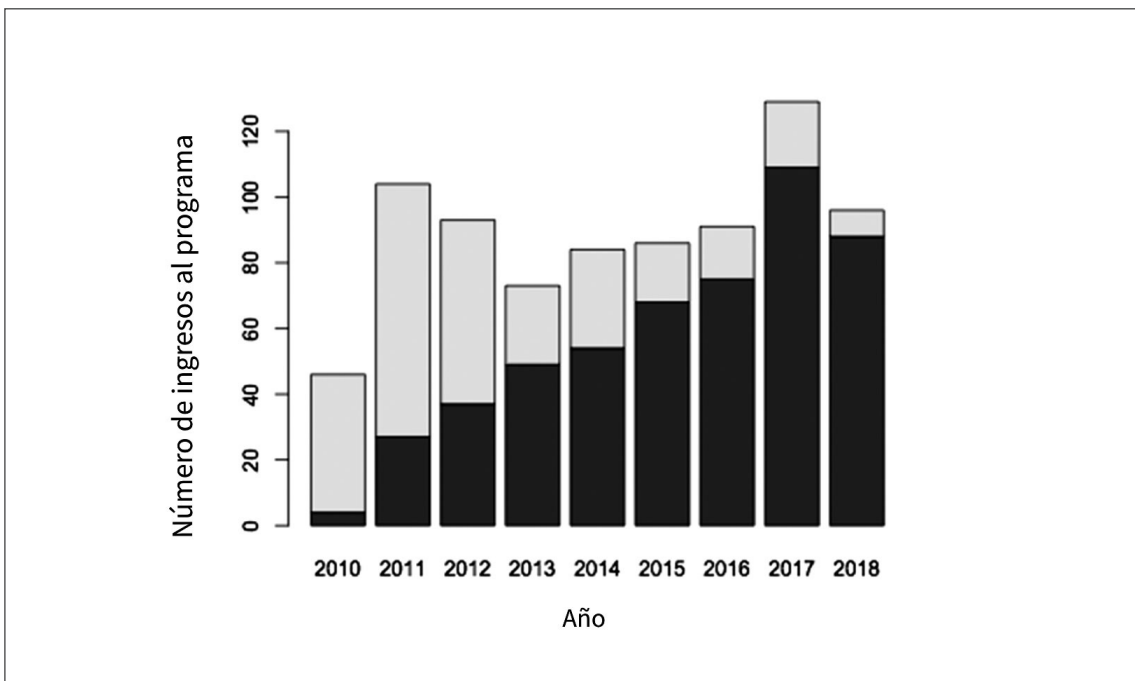


Figura 4: Ingresos al programa según año de inicio de síntomas, pre-post implementación del programa GES.

Algunos factores asociados al retraso diagnóstico de EM incluyen el analfabetismo, sexo masculino y la ruralidad, asociándose ésta última además a mayores valores de EDSS³⁰. En la serie presentada, la mayor cantidad de pacientes provienen de las regiones más pobladas del país: Santiago, Valparaíso y Bío-Bío, las que además presentan tasas relativamente más bajas de ruralidad y analfabetismo comparadas con el resto de las regiones (40.7% del total nacional)^{31,32}.

El detalle regional puede apreciarse en la tabla 3.

El 40,5% de los pacientes de la cohorte estudiada ingresaron al programa con un EDSS igual o mayor a 3. Esto no implica que los pacientes no se beneficien de iniciar tratamiento, ya que los brotes en pacientes activos aceleran la progresión a discapacidad, al compararlos con pacientes con EMRR libres de éstos^{33,34}. Además, el inicio temprano de tratamiento modificador de la enfermedad permite ganar tiempo de vida libre de discapacidad³⁵, mitigando los costos asociados. De hecho, la mayoría de los pacientes presenta en el primer control disminución de su EDSS inicial.

Una explicación para la tendencia en el retraso diagnóstico alrededor de los 50 años es que la transición de EMRR a fases progresivas suele ocurrir a los 45 +/- 10 años^{36,37}. En este grupo etario se presentan comorbilidades que contribuyen a la discapacidad, pueden dificultar el diagnóstico diferencial y pueden también condicionar la terapia a adoptar³⁸.

Los pacientes mayores de 50 años suelen ser diagnosticados en fases progresivas y con discapacidad derivada tanto de la EM como de otras patologías crónicas^{39,40}. En esta serie, destaca el elevado porcentaje de tabaquismo (20%), depresión (7.7%), hipertensión arterial (6.3%) e hipotiroidismo (5.3%).

En Chile, el acceso a las tecnologías diagnósticas y a la atención por equipos de sanitarios especializados en esclerosis múltiple se sigue concentrando en capitales regionales, siendo un paradigma de esto las tres ciudades que encabezan la cantidad de pacientes referidos al programa.

En un aspecto relacionado con lo anterior cabe mencionar, por ejemplo, que la determi-

nación de anticuerpos IgG anti AQP4 y anti MOG mediante métodos basados en células, esenciales en algunos casos para el diagnóstico diferencial, no están disponibles en el sistema público de salud chileno.

Lo anterior no dista de las barreras al acceso diagnóstico y terapéutico en LATAM: a 2021, sólo un 50% de los países tenía acceso a estudio de IgG anti AQP4 y anti MOG⁴¹, mientras otro estudio en pacientes subsidiarios⁴² del sistema privado en Latinoamérica evidenció un mejor acceso a imágenes y tratamientos de éstos.

Otro aspecto a señalar como barrera para el acceso a tratamiento es la necesidad de autorización de prescripciones por grupos de especialistas y el uso de terapias escalonadas. Creemos sin embargo que en Chile esto ha resultado un factor ordenador, que ha servido para el uso adecuado de los recursos públicos, siempre limitados, sin poner en riesgo el manejo correcto del paciente en particular⁴³.

A contar de 2019, se incorporaron nuevas terapias de alto costo vía Ley 20.050 (Ley Ricarte Soto), y desde 2021 se descentralizó por el MINSAL la red de atención GES con la creación de centros regionales.

Considerando que el ingreso laboral promedio en Chile durante 2022 fue de \$757.752, y el ingreso mediano de \$502.604⁴⁴, cabe destacar que la existencia del programa de EM asegura el acceso sin discriminación a terapias que alcanzan hasta 5 veces el ingreso mediano nacional.

Si bien los pacientes con EMRR ya cuentan con acceso a diagnóstico y tratamiento, sigue existiendo una serie de imitaciones en el sistema de salud chileno, especialmente público, para su rehabilitación y manejo integral. Ejemplos de esto son lo relativo a salud mental, rehabilitación urológica, kinésica o el seguimiento de pacientes en fase secundaria progresiva.

Por otro lado, existen otras patologías neuroinmunológicas que aún no cuentan con programas nacionales de salud, como es el caso de las enfermedades del espectro de la neuromielitis óptica o el espectro de las enfermedades asociadas a anticuerpos contra la glicoproteína de la mielina del oligodendrocito, por mencionar algunas.

Tabla 3. Distribución de pacientes con EMRR por región de procedencia, tasa de ruralidad y analfabetismo porcentual.

| Región | Pacientes EMRR | % de la Muestra | % de la población Nacional | Ruralidad | Analfabetismo |
|--------------------|----------------|-----------------|----------------------------|-----------|---------------|
| Arica y Parinacota | 6 | 0.7% | 1.3% | 8.3% | 2.7% |
| Tarapacá | 6 | 0.7% | 2% | 6.2% | 1.9% |
| Antofagasta | 11 | 1.2% | 3.5% | 5.9% | 2.2% |
| Atacama | 15 | 1.6% | 1.6% | 9.0% | 3.2% |
| Coquimbo | 28 | 3% | 4.3% | 18.8% | 3.5% |
| Valparaíso | 82 | 8.9% | 10.3% | 9.0% | 2.7% |
| Metropolitana | 432 | 46.9% | 40.5% | 3.7% | 2.4% |
| O'Higgins | 49 | 5.3% | 5.2% | 25.6% | 5.2% |
| Maule | 57 | 6.2% | 6% | 26.8% | 6.7% |
| Ñuble | 38 | 4.1% | 3% | 30.6% | 7.2% |
| Bío-Bío | 90 | 9.8% | 8.5% | 11.4% | 4.7% |
| Araucanía | 53 | 5.8% | 5.5% | 29.1% | 5.8% |
| Los Ríos | 1 | 0.1% | 2% | 28.3% | 4% |
| Los Lagos | 39 | 4.2% | 4.7% | 26.4% | 4.9% |
| Aysén | 9 | 1% | 0.6% | 20.4% | 3.6% |
| Magallanes | 5 | 0.5% | 1% | 8.1%* | 2.4% |

*En la región de Magallanes, se excluye para el cálculo el territorio antártico chileno.

Dada la naturaleza del sistema de salud chileno, segregado entre beneficiarios de un sistema público y otro privado, es difícil estandarizar los registros de información, y más aún, la elaboración de protocolos de investigación multicéntricos. En este mismo contexto, cabe destacar que uno de los aspectos que resta potencia a este estudio, es no contar también con los datos de pacientes subsidiarios del sistema privado de salud, para tener un punto de comparación nacional.

Por otra parte, no menos importante es la generación de conocimiento e investigación básico-clínica en torno a la esclerosis múltiple y otras patologías neuroinmunológicas en la realidad nacional.

Pese a todas las barreras tanto estructurales como de procedimientos señaladas, los datos muestran que el programa piloto de EMRR y su posterior continuación en el programa GES y Ley Ricarte Soto ha sido un elemento de utilidad que ha permitido mayor equidad en el acceso a diagnóstico y tratamiento para los pacientes portadores de EM, especialmente de aquellos con menos recursos económicos.

Referencias

1. Ojeda E, Díaz-Cortes 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(4): 381-387.

2. Fernández R. Esclerosis Múltiple en la Región de Magallanes-Chile, Extremo Austral del Continente. En: Arriagada C, Nogales-Gaete J Editores, Esclerosis Múltiple: Una mirada Ibero-Panamericana. Segunda edición. Nueva York: Editorial Demos; 2008. p. 229-236.
3. 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.* 2012; 125(1): 71-75.
4. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one. *Acta Neurol Scand.* 1975; 51(2): 110-136.
5. Cristiano E, Rojas JI. Multiple sclerosis epidemiology in Latin America: An updated survey. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2017; 3(2): 2055217317715050.
6. Qian Z, Li Y, Guan Z, Guo P, Zheng K, Du Y, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis from 1990 to 2019: Findings of global burden of disease study 2019. *Front Public Health.* 2023; 11: 1073278.
7. Risco J, Maldonado H, Luna L, Osada J, Ruiz P, Juárez A, Vizcarra D. Latitudinal prevalence gradient of multiple sclerosis in Latin America. *Mult Scler.* 2011; 17(9): 1055-1059.
8. Melcon MO, Gold L, Carrá A, Cáceres F, Correal J, Cristiano E, et al. Patagonia Multiple Sclerosis Research Project. Argentine Patagonia: Prevalence and clinical features of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008; 14(5): 656-662.
9. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 2005; 58(6): 840-846.
10. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011; 69(2): 292-302.
11. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018; 17(2): 162-173.
12. Papais-Alvarenga RM, Vasconcelos CC, Carra A, de Castillo IS, Florentin S, Diaz de Bedoya FH, et al. Central Nervous System Idiopathic Inflammatory Demyelinating Disorders in South Americans: A Descriptive, Multicenter, Cross-Sectional Study. *PLoS One.* 2015; 10(7): e0127757.
13. 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(2): 80-89.
14. China A, Ríos-Bedoya CF, Rubi C, Vicente I, Estades ER, Hernandez-Silvestrini YG. Incidence of Multiple Sclerosis in Puerto Rico, 2014: A Population-Based Study. *Neuroepidemiology.* 2017; 48(1-2): 55-60.
15. Vizcarra D, Kawano J, Castañeda C, Chereque A, Tispismana M, Bernabé A, et al. Prevalencia de Esclerosis Múltiple en Lima Perú. *Rev Med Hered.* 2009; 20(3): 146-150.
16. Cuenta Pública Participativa, Fondo Nacional de Salud (FONASA), Gestión 2018. Ministerio de Salud (MINSAL), Chile.
17. Nogales-Gaete J, Aracena R, Agurto P, Cepeda S, Figueroa C, González E 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 Neuropsiquiatr.* 2010; 48: 9-92.
18. Dobson R, Rice DR, D'hooghe M, Horne R, Learmonth Y, Mateen FJ, et al. Social determinants of health in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2022; 18(12): 723-734.
19. Lane J, Ng HS, Poyser C, Lucas RM, Tremlett H. Multiple sclerosis incidence: A systematic review of change over time by geographical region. *Mult Scler Relat Disord.* 2022; 63: 103932.
20. Puz P, Lasek-Bal A, Steposz A, Bartoszek K, Radecka P. Effect of comorbidities on the course of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018; 167: 76-81.
21. D'hooghe MB, Haentjens P, van Remoortel A, de Keyser J, Nagels G. Self-reported levels of education and disability progression in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2016. Dec 1; 134(6): 414-419.
22. Rimkus C de M, Avolio IMB, Miotto EC, Pereira SA, Mendes MF, Callegaro D, et al. The protective effects of high-education levels on cognition in different stages of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2018; 22: 41-48.
23. Moore P, Harding KE, Clarkson H, Pickersgill TP, Wardle M, Robertson NP. Demographic and clinical factors associated with changes in employment in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013; 19(12): 1647-1654.
24. Chalmer TA, Buron M, Illes Z, Papp V, Theodorsdottir A, Schäfer J, et al. Clinically stable disease is associated with a lower risk of both income loss and disability pension for patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020; 91(1): 67-74.
25. Goulden R, Ibrahim T, Wolfson C. Is high socioeconomic status a risk factor for multiple sclerosis? A systematic review. *Eur J Neurol.* 2015; 22(6): 899-911.
26. Ciampi E, Soler B, Uribe-San-Martin R, Jürgensen L, Guzman I, Keller K, et al. Socioeconomic, health-care access and clinical determinants of disease severity in Multiple Sclerosis in Chile. *Mult Scler Relat Disord.* 2023; 78: 104918.
27. Salter A, Kowalec K, Fitzgerald KC, Cutter G, Marrie RA. Comorbidity is associated with disease activity in MS: Findings from the CombiRx trial. *Neurology.* 2020; 95(5): e446-e456.
28. Nogales-Gaete J, Aracena R, Cepeda-Zumaeta S, Eloiza C, Agurto P, Díaz V, et al. Esclerosis múltiple recurrente remitente en el sector público de salud de Chile: Descripción clínica de 314 pacientes. *Rev Med Chil* 2014; 142(5): 559-566.
29. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010; 9(5): 520-532.
30. Encuesta CASEN 2017. Tasa de Analfabetismo total,

- Chile y sus regiones. Ministerio de Desarrollo Social y Familia, Subsecretaría de Evaluación Social, Chile.
31. *Síntesis de Resultados CENSO 2017*. Instituto Nacional de Estadísticas (INE), Junio 2018.
 32. Ghiasian M, Faryadras M, Mansour M, Khanlarzadeh E, Mazaheri S. Assessment of delayed diagnosis and treatment in multiple sclerosis patients during 1990-2016. *Acta Neurol Belg*. 2021; 121(1): 199-204.
 33. Koch-Henriksen N, Sørensen PS, Magyari M. Relapses add to permanent disability in relapsing multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 53: 103029.
 34. Koch-Henriksen N, Thygesen LC, Sørensen PS, Magyari M. Worsening of disability caused by relapses in multiple sclerosis: A different approach. *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 32: 1-8.
 35. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, Ocampo A, Hatami F, Čuklina J, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain*. 2022; 145(9): 3147-3161.
 36. Koch M, Mostert J, Heersema D, de Keyser J. Progression in multiple sclerosis: Further evidence of an age dependent process. *J Neurol Sci*. 2007; 255(1-2): 35-41.
 37. Tutuncu M, Tang J, Zeid NA, Kale N, Crusan DJ, Atkinson EJ, et al. Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013; 19(2): 188-98.
 38. Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, Ramanathan M, Benedict RHB, Zivadinov R, et al. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol*. 2019; 15(6): 329-342.
 39. Hua LH, Hersh CM, Tian F, Mowry EM, Fitzgerald KC. Clinical characteristics of a large multi-center cohort of people with multiple sclerosis over age 60. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 47: 102637.
 40. Zeydan B, Kantarci OH. Impact of Age on Multiple Sclerosis Disease Activity and Progression. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020; 20(7): 24.
 41. Carnero Contentti E, Giachello S, Correale J. Barriers to access and utilization of multiple sclerosis care services in a large cohort of Latin American patients. *Mult Scler*. 2021; 27(1): 117-129.
 42. Rojas JJ, Gracia F, Patrucco L, Alonso R, Carnero Contentti E, Cristiano E. Multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder testing and treatment availability in Latin America. *Neurol Res*. 2021; 43(12): 1081-1086.
 43. Simacek KF, Ko JJ, Moreton D, Varga S, Johnson K, Katic BJ. The Impact of Disease-Modifying Therapy Access Barriers on People with Multiple Sclerosis: Mixed-Methods Study. *J Med Internet Res*. 2018; 20(10): e11168.
 44. Encuesta Suplementaria de Ingresos ESI 2022. Instituto Nacional de Estadísticas (INE), Chile. Disponible en: https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/encuesta-suplementaria-de-ingresos/publicaciones-y-anuarios/s%C3%ADntesis-de-resultados/2022/s%C3%ADntesis-nacional-esi-2022.pdf?sfvrsn=529e421c_4