

Distribución geográfica de la mortalidad por esclerosis múltiple en adultos Colombia (2010-2015)

Geographic distribution of mortality due to multiple sclerosis in Colombia, 2010-2015

Sandra P. Misnaza-Castrillón, Julio C. Martínez-Angarita y
Víctor M. Martínez-Gómez

Recibido 14 noviembre 2018 / Enviado para modificación 27 marzo 2019 / Aceptado 30 mayo 2019

RESUMEN

Objetivo Caracterizar la distribución geográfica de la mortalidad por esclerosis múltiple en Colombia entre 2010 y 2015.

Métodos Estudio descriptivo. Análisis de la mortalidad a partir de certificados de defunción entre 2010 y 2015. Cálculo de tasas de mortalidad departamentales y municipales ajustadas por sexo y edad.

Resultados El 56,8% de las defunciones ocurrieron en mujeres y 28,7% en personas de 50 a 59 años. En 2010 la tasa de mortalidad nacional fue de 0,28 por cada 100 000 personas, y Casanare registró la más alta (0,59 por cada 100 000 personas). En 2011, la tasa fue de 0,24, y Buenaventura registró la más alta (0,51). En 2012, la tasa fue de 0,27, y Guajira registró la más alta (0,34). En 2013, la tasa fue de 0,27, y la más alta se presentó en Arauca (0,83). En 2014, la tasa fue de 0,32, y la más alta ocurrió en Putumayo (1,14). En 2015 la tasa fue de 0,23 y Santa Marta registró la más alta (0,58). Por municipios, Sativanorte, Arcabuco (Boyacá), San Miguel, la Paz (Santander) y la Merced (Caldas) registraron las mayores tasas.

Conclusiones El comportamiento de la mortalidad por esclerosis múltiple es similar en el periodo de estudio. La mayor carga de mortalidad se registró en mujeres y en los municipios de Santander y Boyacá.

Palabras Clave: Esclerosis múltiple; mortalidad; registros de estadística vitales; causa de muerte (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Objective To characterize the geographical distribution of extended mortality due to multiple sclerosis in Colombia between 2010 and 2015.

Materials and Methods Descriptive study to analyze the geographical distribution of mortality rates from the death certificates between 2010 and 2015. State and municipal mortality rates were calculated and adjusted by age and sex.

Results 56.8% of deaths occurred in women and 28.7% in people aged 50 to 59 years. In 2010, the national mortality rate was 0.28 per 100,000 people, and the highest was recorded in Casanare (0.59 per 100,000). In 2011, the rate was 0.24, and Buenaventura recorded the highest (0.51). In 2012, the rate was 0.27, and la Guajira recorded the highest (0.34). In 2013, the rate was 0.27, and the highest was in Arauca (0.83). In 2014, the rate was 0.32, and the highest was occurred in Putumayo (1.14). In 2015 the rate was 0.23 and Santa Marta recorded the highest (0.58). By municipalities, Sati-vanorte, Arcabuco (Boyacá), San Miguel, la Paz (Santander) and la Merced (Caldas) recorded the highest rates.

Conclusion The pattern of mortality due to multiple sclerosis is similar in the study period. The highest burden of mortality was recorded in women and in municipalities of Santander and Boyacá.

SM: OD. Esp. Gerencia de la Salud Pública. M. Sc. Administración en Salud. Instituto Nacional de Salud. Bogotá, Colombia.

sandramisnaza@yahoo.com

JM: Bacteriólogo. M. Sc. Salud Pública. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

jucer2381@gmail.com

VM: MD. Esp. Epidemiología. Clínica de Occidente. Bogotá, Colombia.

docvic71md@gmail.com

Key Words: Multiple sclerosis; mortality; vital statistics; cause of death (source: MeSH, BIREME).

La esclerosis múltiple (EM) fue descrita hace más de un siglo por Charcot, Carswell y Cruveilhier (1). Es una enfermedad crónica autoinmune del sistema nervioso central (1-3). Se constituye en el trastorno inflamatorio más común de dicho sistema (1) y produce degeneración axonal (2), por lo que es la causa principal de discapacidad neurológica en adultos (1). La EM se presenta en personas o individuos genéticamente susceptibles (4).

Aunque la causa de la EM aún se desconoce, se ha descrito la implicación de agentes biológicos como los herpes virus, retrovirus, virus del sarampión, de la rabia, bacterias, clamidias, rickettsias, protozoos y micoplasma (1). “Se han documentado casos de esclerosis múltiple en niños de corta edad y en adultos mayores, los síntomas rara vez comienzan antes de los 15 años o después de los 60 años” (5). Sus manifestaciones clínicas incluyen trastornos sensitivos-motores en uno o más miembros, neuritis óptica, diplopía por oftalmoplejía internuclear, ataxia, vejeja neurogénica, fatiga, disartria, síntomas paroxísticos como neuralgia del trigémino, nistagmo y vértigo (1).

La EM es una enfermedad de baja prevalencia; acorde con la normatividad colombiana, es una enfermedad huérfana (6). En 1990 se estimaba que aproximadamente 250 000 a 350 000 personas habían sido diagnosticadas con EM en los Estados Unidos (7). La prevalencia de EM en Japón es de 0,019% (8); en Suiza, de 190 por cada 100 000 personas (9); en Alemania, de 21,8 por cada 100 000 (10); en Puerto Rico de 6,7 por cada 100 000 (10), y en Colombia, de 7,52 por cada 100 000 (12).

A diferencia de la prevalencia, la información sobre mortalidad causada por EM no ha sido documentada frecuentemente, sobre todo en América latina. En Dinamarca la tasa de mortalidad ajustada mostró una disminución entre 1950 y 1999: pasó de 4,48 a 1,80 por cada 100 000 personas (13), situación similar a la de Suecia en el lapso de 1968 a 2012 (6,52 a 2,08 por cada 100 000) (14). En Cuba se estima que en la provincia de Cienfuegos fallecen por esta causa 0,5 personas por cada 100 000 al año (15), y en Colombia la tasa de mortalidad en 2010 fue de 0,16 por cada 100 000; fue la enfermedad huérfana con mayor tasa de mortalidad en mujeres entre 2008 y 2012 (16).

El objetivo de este estudio fue caracterizar la distribución geográfica de la mortalidad por esclerosis múltiple en adultos en Colombia entre 2010 y 2015, dada la magnitud de la EM entre la mortalidad por enfermedades huérfanas en Colombia y teniendo en cuenta que es importante documentar no solo el comportamiento de la mortalidad sino

también las áreas donde residen los casos a fin de fortalecer el propósito de la vigilancia en salud pública de estos eventos y generar insumos que permitan a los tomadores de decisiones generar acciones en recursos sanitarios, sociales y científicos requeridos para su atención (17).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo para caracterizar la distribución geográfica de la mortalidad por esclerosis múltiple en Colombia entre 2010 y 2015, a partir de los certificados individuales de defunción registrados en la base oficial de datos del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), como única fuente secundaria de información. Se analizaron las muertes cuya causa básica correspondió al código G35 de la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión (CIE-10) (18).

El universo incluyó 1 228 697 muertes registradas por todas las causas en las defunciones no fetales para el periodo 2010-2015, de los cuales 1 131 037 fueron muertes en mayores de 19 años residentes en Colombia. Una vez depurada la base de datos con base en la causa básica de muerte (G35), se obtuvo una base final de 407 registros de defunciones.

Se realizó evaluación de la calidad del dato con respecto a integridad de las variables para evaluar la proporción de datos recopilados frente aquellos sin información o no diligenciados. Se incluyeron todas las defunciones que cumplieran con una integridad de información superior al 80%. La integridad promedio de celdas vacías fue del 100% en todas las variables analizadas. En cuanto a casillas sin información, la integridad promedio fue del 94%. La variable con menor integridad fue el nivel educativo (83%).

Mediante un análisis univariado se caracterizó el comportamiento de las defunciones registradas según las siguientes variables sociodemográficas: año de defunción, sexo, edad, departamento de residencia, nivel educativo, tipo de afiliación al sistema general de seguridad social en salud, pertenencia étnica y código de causa de defunción.

Las muertes debidas a esclerosis múltiple se analizaron en términos de frecuencias absolutas y relativas. Se estimaron las tasas de mortalidad ajustadas por edad y sexo por el método directo (19) y se expresaron por cada 100 000 personas al año, tomando como población de referencia a la colombiana en el año 2005; como denominador, se empleó la población a mitad de periodo de los respectivos grupos de edad reportada por el DANE para el periodo

analizado. Las tasas de mortalidad departamentales y municipales por año fueron graficadas en mapas con la herramienta ArcGIS desktop 10.8, versión 10.8.12790, para identificar distribución geográfica de la residencia de las defunciones. Se graficaron en los mapas los municipios y departamentos donde se presentaron muertes por esclerosis múltiples y los departamentos que superaron la tasa nacional de mortalidad por año.

El procesamiento de los datos y el análisis de la información se realizó mediante el empleo de hojas de cálculo Microsoft Excel 2013 y el lenguaje de programación R Studio, versión 0.99.878.

Consideraciones éticas

Este es un estudio sin riesgo, acorde con la normatividad de Colombia (20), que contempló dentro del diseño los

principios metodológicos para salvaguardar el interés de la ciencia y el respeto a los derechos de las personas. Las bases de defunciones no contenían información de identificación de los individuos. En los procedimientos realizados no se intervino a persona alguna, no se violó el derecho a la privacidad y los resultados se presentan de manera agrupada.

RESULTADOS

En el periodo de estudio se reportaron 407 muertes debidas a esclerosis múltiple, lo que correspondió al 0,03% de las muertes en mayores de 19 años. El análisis de las características sociales y demográficas de la mortalidad por esta causa en los seis años de estudio indicó que las mujeres (56,8%) y la población de 50 a 59 años se ve afectada

Tabla 1. Tasas de mortalidad ajustadas por edad causadas por esclerosis múltiple según entidad territorial de residencia habitual, Colombia, 2010 -2015

Entidad territorial de residencia	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Amazonas	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Antioquia	0,146	0,244	0,201	0,236	0,213	0,087
Arauca	0,000	0,000	0,000	0,834	0,000	0,000
Atlántico	0,283	0,000	0,126	0,390	0,000	0,000
Barranquilla	0,000	0,252	0,256	0,248	0,575	0,094
Bogotá	0,342	0,181	0,366	0,220	0,224	0,209
Bolívar	0,173	0,185	0,197	0,323	0,000	0,000
Boyacá	0,091	0,236	0,295	0,169	0,338	0,260
Buenaventura	0,000	0,512	0,000	0,000	0,000	0,496
Caldas	0,500	0,350	0,386	0,216	0,429	0,256
Caquetá	0,000	0,004	0,000	0,000	0,374	0,000
Cartagena	0,000	0,000	0,299	0,000	0,429	0,153
Casanare	0,590	0,000	0,000	0,492	0,000	0,000
Cauca	0,138	0,252	0,106	0,122	0,130	0,102
Cesar	0,571	0,185	0,000	0,516	0,157	0,189
Choco	0,000	0,000	0,000	0,575	0,480	0,000
Cordoba	0,224	0,000	0,397	0,098	0,094	0,421
Cundinamarca	0,067	0,291	0,232	0,055	0,335	0,342
Guainía	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Guaviare	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Huila	0,287	0,331	0,000	0,000	0,421	0,134
La Guajira	0,264	0,252	0,409	0,449	0,224	0,000
Magdalena	0,252	0,000	0,000	0,649	0,000	0,000
Meta	0,213	0,177	0,346	0,000	0,311	0,519
Nariño	0,197	0,409	0,000	0,480	0,177	0,275
Norte de Santander	0,244	0,488	0,122	0,224	0,244	0,098
Putumayo	0,000	0,000	0,000	0,000	1,141	0,000
Quindío	0,295	0,299	0,000	0,185	0,000	0,000
Risaralda	0,579	0,126	0,138	0,197	0,303	0,252
San Andres y Providencia	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Santa Marta	0,000	0,000	0,000	0,645	0,000	0,586
Santander	0,216	0,224	0,283	0,071	0,063	0,232
Sucre	0,216	0,224	0,283	0,071	0,063	0,232
Tolima	0,287	0,106	0,335	0,087	0,197	0,193
Valle del Cauca	0,358	0,181	0,165	0,130	0,397	0,157
Vaupés	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Vichada	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Colombia	0,283	0,244	0,268	0,268	0,319	0,232

Fuente: DANE. Estadísticas vitales. Colombia. *Tasas de mortalidad por cada 100 000 personas.

en mayor proporción (28,7%) y el 32,75% de las muertes ocurrieron en menores de 50 años; las personas que murieron por esta causa habían cursado en su mayoría básica primaria (39,3%), seguido de básica secundaria (15,7%), residían en cabecera municipal (88,2%) y pertenecían al régimen contributivo en salud (56%).

La tasa ajustada promedio de mortalidad en Colombia fue de 0,27 por cada 100 000 personas mayores de 19 años; durante 2014 se presentó la tasa de mortalidad más alta (0,32); la más baja, durante 2015 (0,23). En el 2010 la tasa fue de 0,28; en 2011, de 0,24, y en 2012 y 2013, de 0,27.

Al realizar el ajuste de tasas por sexo y edad, la situación por departamento de residencia varía a través de los años; en 2010 la tasa de mortalidad más alta se presentó en Casanare (0,59 por cada 100 000 personas); en 2011, en Buenaventura (0,51); en 2012, en la Guajira (0,34); en 2013, en Arauca (0,83); en 2014, en Putumayo (1,14), y en 2015, en Santa Marta (0,58). Durante 2010 y 2015 la tasa de mortalidad nacional fue superada por nueve entidades territoriales y, en los años restantes, por diez de este tipo de entidades (Tabla 1).

Durante los seis años de estudio, Caldas presentó altas tasas de mortalidad (por encima de la tasa nacional) durante cinco años; Boyacá, Cundinamarca, Huila, la Guajira y Nariño, durante tres años, y Barranquilla, Bo-

gotá, Buenaventura, Cesar, Casanare, Córdoba, Quindío, Risaralda, Tolima y Valle del Cauca, durante dos años. La distribución de las tasas de mortalidad por departamento de residencia mostró un patrón en las regiones Andina, Orinoquía y Caribe; los departamentos y municipios con tasas superiores a la nacional fueron heterogéneos a través los años de estudio (Figuras 1 a la 6).

En el periodo de estudio fallecieron personas por estas causas en 150 municipios de Colombia, 13,4% de los municipios del país. Durante 2010 el 97,3% de los municipios con fallecidos superó la tasa de mortalidad nacional para ese año; en 2011, el 94,9%; en 2012, el 94,3%; en 2013, el 90,7%; en 2014, el 91,7%, y en 2015, el 87,2%.

Por municipio de residencia en el periodo analizado, las mayores tasas de mortalidad se presentaron en Sativanorte, Arcabuco (Boyacá), San Miguel, la Paz (Santander) y la Merced (Caldas) con tasas de 61,5; 30,3; 61,4; 28,6 y 25,3 por cada 100 000 personas, respectivamente. Durante 2010, las tasas más altas se presentaron en Sativanorte (Boyacá) y San Miguel (Santander); en 2011, en Arcabuco (Boyacá) y la Paz (Santander); en 2012, en Apulo (Cundinamarca) y el Molino (La Guajira); en 2013, en Aldana (Nariño) y Margarita (Bolívar); en 2014, en Montebello (Antioquia) y San Francisco (Putumayo), y en 2015 en Gambita (Santander) y Buenavista (Boyacá) (Figuras 1 a la 6).

Figura 1. Distribución geográfica por municipio y departamento de residencia de la mortalidad por esclerosis múltiple, Colombia, 2010

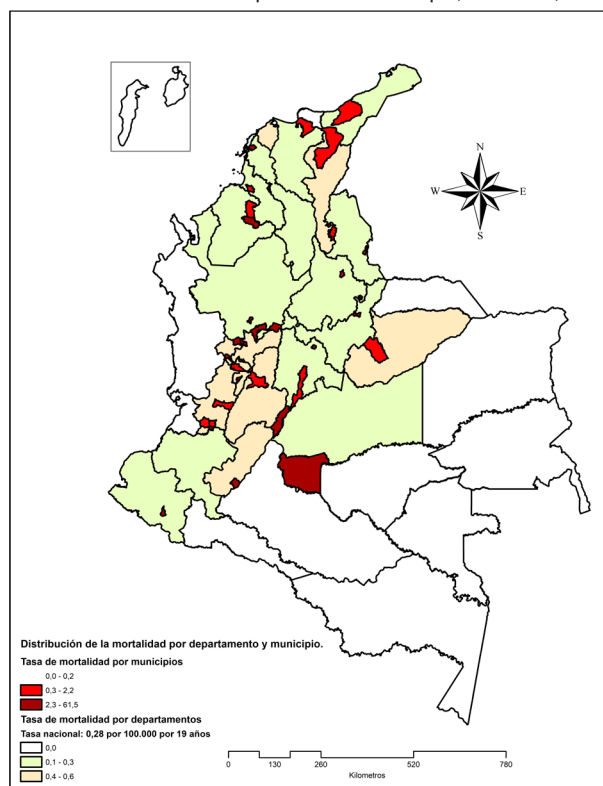


Figura 2. Distribución geográfica por municipio y departamento de residencia de la mortalidad por esclerosis múltiple, Colombia, 2011

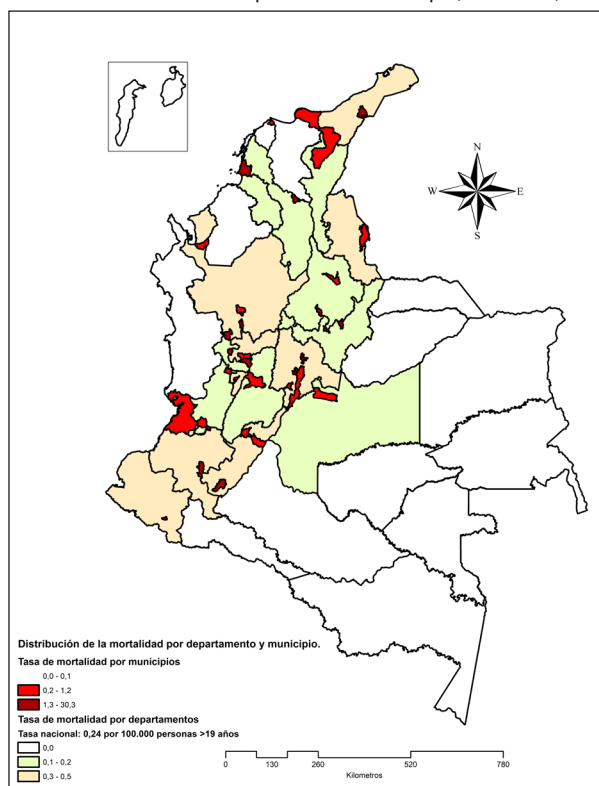


Figura 3. Distribución geográfica por municipio y departamento de residencia de la mortalidad por esclerosis múltiple, Colombia, 2012

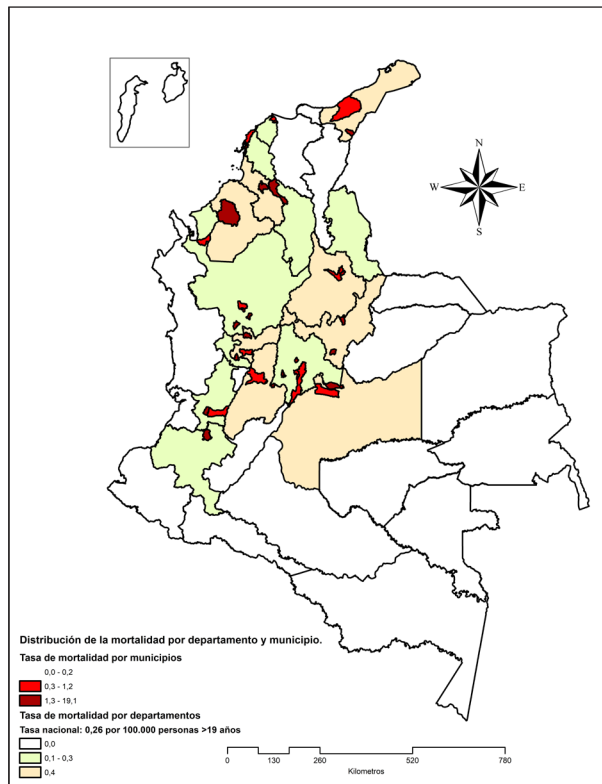


Figura 4. Distribución geográfica por municipio y departamento de residencia de la mortalidad por esclerosis múltiple, Colombia, 2013

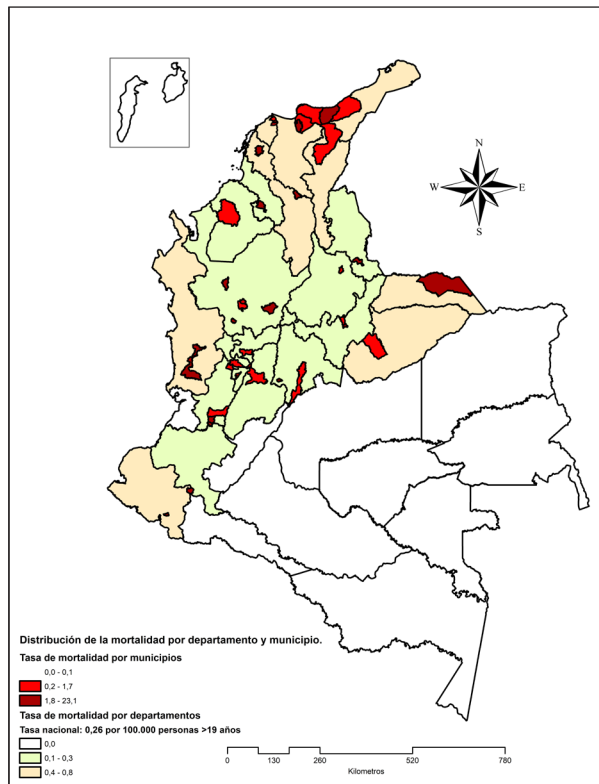


Figura 5. Distribución geográfica por municipio y departamento de residencia de la mortalidad por esclerosis múltiple, Colombia, 2014

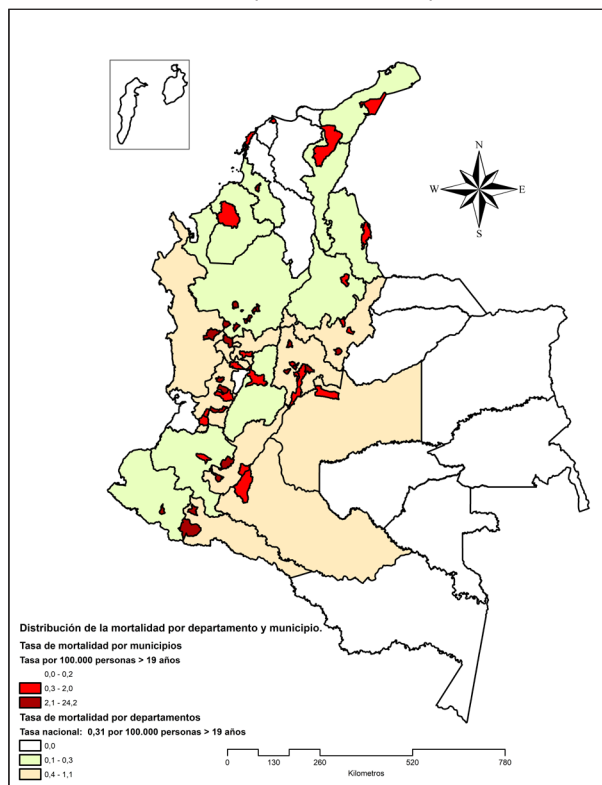
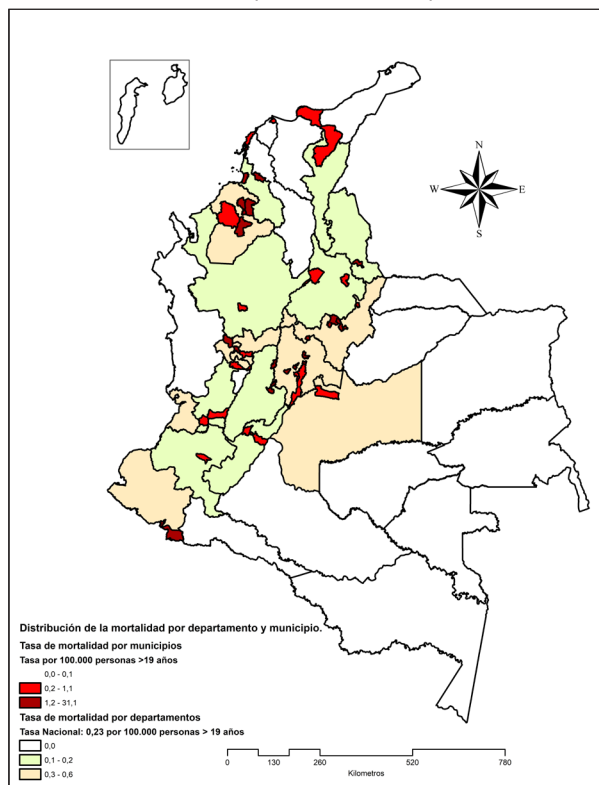


Figura 6. Distribución geográfica por municipio y departamento de residencia de la mortalidad por esclerosis múltiple, Colombia, 2015



Antioquia fue el departamento donde se presentaron muertes por esclerosis múltiple en el mayor número de municipios (12,6% del total de municipios con reportes), seguido de Cundinamarca (11,3%), Valle del Cauca (7,3%), Boyacá (6,7%) y Santander (6%).

DISCUSIÓN

Los resultados por sexo concuerdan con lo reportado por otros estudios de prevalencia realizados en el Reino Unido, Francia, España, Canadá, Brasil, Colombia y Ecuador, que presentaron prevalencias superiores en mujeres (12,21-29), ya que, como la mayoría de las enfermedades autoinmunes, la EM ocurre con mayor frecuencia en mujeres que en hombres (29-30).

Los resultados en cuanto a edad difieren de los presentados en España, donde entre 1968 y 1997 las mayores tasas de mortalidad se presentaron en mayores de 70 años (31) pero son similares a los de Francia en 2012 y Canadá entre 1975 y 2009 (24,28). No deberían encontrarse muchas diferencias entre las edades de fallecimiento, ya que la supervivencia de personas con EM suele ser de 35 años después del inicio de la enfermedad (4,30). El pico de la mortalidad se ha descrito entre los 55 y 64 años (30) y la esperanza de vida se reduce entre 7 y 14 años, en comparación con la población general (30,32); la esperanza de vida en Colombia para el 2015 era de 75 años (33), por lo que los resultados en cuanto a edad en su mayoría son acordes con lo reportado en la literatura. Sin embargo, características propias del sistema de salud (como el acceso a los servicios de salud, capacidad instalada diagnóstica, disponibilidad de tratamientos y los determinantes sociales) podrían explicar los resultados en personas menores de 60 años.

Los resultados en cuanto a nivel educativo pueden explicarse porque la discapacidad física de la EM puede ser causante de deserción escolar, ya que durante el curso de la enfermedad se presenta disminución de la capacidad de los nervios para conducir impulsos eléctricos desde y hacia el cerebro (29). Un estudio realizado en Guadalajara México indicó que el promedio de años de escolaridad en personas con diagnóstico de EM es de $13,2 \pm 3,8$ años (34). Otro estudio realizado en una ciudad de Chile indicó que la mayoría de las personas con este diagnóstico tenían un nivel educativo superior a 13 años (35) y otro estudio realizado en Buenos Aires Argentina indicó una escolaridad promedio de 13,26 años (36), correspondiente a básica secundaria, un resultado diferente al presentado por este estudio. Sin embargo, estos resultados sí son similares con los presentados en otro estudio realizado en Michoacán (México) que indicó que la mayoría de las

personas con este diagnóstico alcanzaban una escolaridad superior a seis años (37).

Las tasas de mortalidad en Colombia fueron menores que las presentadas en Canadá entre 1975 y 2009 (1,23 por cada 100 000 personas) (24), Francia entre 1980 y 2009 (3,7 por 1 000) (25), Reino Unido entre 2001 y 2006 (9,1 por 1 000) (26), Francia en 2013 (13,7 por 1 000) (28), Hungría entre 1993 y 2003 (2,52 por cada 100 000) (38). Asimismo, fueron inferiores a las descritas en España entre 1981 y 1997 (0,38 por 1 000 en mujeres, y 0,33 en hombres) (31).

La información publicada con base en los reportes oficiales requeridos por el Comité Latinoamericano para Tratamiento e Investigación en EM (LACTRIMS) indican que Colombia y Ecuador tienen prevalencias de EM menores que las de otros países de Suramérica y Centroamérica (39); asimismo, acorde con lo establecido por Kurtzke (1), la prevalencia de Colombia es baja ya que es inferior a 5 por cada 100 000 personas. Esta puede ser una de las razones por las cuales las tasas de mortalidad en Colombia son inferiores al compararlas con otros países del mundo. No obstante, vale la pena tener presente una posible razón: el subregistro de la enfermedad en las estadísticas vitales. El aumento en la tendencia de la mortalidad a partir de 2011 podría explicarse por la expedición la Ley 1392 de 2010, que reconoció las enfermedades huérfanas como de especial interés (40), entre las cuales se cuenta la EM (6).

Departamentos de la Amazonia Colombiana (a excepción de Putumayo y Caquetá) no presentaron defunciones por EM, lo cual puede deberse a limitaciones para el diagnóstico de los casos debido a condiciones de acceso a servicios de salud de alta complejidad, vías de acceso, gasto de bolsillo en salud o a que, dadas las necesidades de tratamiento de la EM, los pacientes cambian su residencia a ciudades con prestadores de servicios de salud de mayores niveles de complejidad. Un estudio de morbilidad atendida por EM en Colombia, con fuente de información en registros administrativos de atención, mostró que en la Amazonía se presentaron los quintiles más bajos en cuanto a prevalencia de esta enfermedad (12). Otros estudios de prevalencia en Latinoamérica y Colombia explican que esta situación se debe a un posible subregistro y al reto de diagnosticar la enfermedad en estas regiones que cuentan con menor disponibilidad de la tecnología requerida (12,39-41).

Los municipios con mayores tasas de mortalidad por EM se ubicaron principalmente en Santander y Boyacá, departamentos en los que, según el censo realizado en Colombia en el 2005, una alta proporción de la población se identificó como no perteneciente a ninguna de las etnias reconocidas en el país (42-44). A ello se suma que las

personas de raza blanca tienen más del doble de probabilidad de contraer EM que las de otra raza (21).

Los hallazgos que se presentan en este estudio deben interpretarse con precaución, debido a que las estimaciones se hicieron a partir de una única fuente de información secundaria, lo cual implica considerar, por un lado, las limitaciones en la calidad de los datos en términos de cobertura y contenido y, por otro, la completitud y validación de los registros. En lo que se refiere a la cobertura, se desconoce el subregistro de esta enfermedad y puede ser consecuencia de las dificultades para determinar la causa exacta de la muerte. En este sentido, la causa básica de defunción podría estar diligenciada de manera inadecuada, registrando los eventos derivados de las complicaciones o las enfermedades que se consideran en su diagnóstico diferencial. Otra limitante por considerar es el no contar con otras fuentes de información secundaria y de calidad para realizar el cruce de bases de datos y así identificar las muertes que no fueron incluidas en la base del DANE.

Por último, también puede haber dificultades para la estimación precisa de las tasas de mortalidad que pueden estar afectadas tanto en el numerador como en el denominador. El numerador puede verse influenciado por el posible subregistro de las defunciones atribuidas a esta patología. El denominador puede verse afectado por el tipo de población (población en riesgo o población total). Para este estudio se consideraron las proyecciones totales del DANE, con lo cual pudo haberse diluido o enmascarado la magnitud real de la mortalidad. La población en riesgo es difícil de establecer si se tiene en cuenta que la EM afecta a un número reducido de personas o a una proporción muy baja de la población general, además a la complejidad clínica que dificulta su reconocimiento y diagnóstico. A pesar de las limitaciones y la calidad de la fuente de información, este es uno de los primeros estudios en Colombia que analiza la distribución geográfica de la mortalidad por EM y se constituye en la base para llevar a cabo nuevas investigaciones que podrían estudiar o establecer causalidad, por ejemplo, con factores ambientales, genéticos o infecciosos en regiones del país donde se identificaron las mayores tasas de mortalidad.

Se concluyó que el comportamiento de la mortalidad fue similar durante los seis años de estudio y se presentó en mayor proporción en mujeres y en población entre 50 y 59 años. La distribución geográfica de la mortalidad mostró un patrón muy heterogéneo, concentrando la mayor proporción de las muertes en la región Andina, en donde las mayores tasas de mortalidad se presentaron en municipios de los departamentos de Santander y Boyacá ♣

Agradecimientos: Al Departamento Administrativo de Estadística (DANE) por facilitar las bases de datos para el desarrollo de la presente publicación.

Conflicto de intereses: Ninguno.

REFERENCIAS

- Ruiz D, Solar LA. Esclerosis múltiple: Revisión bibliográfica. *Rev. Cubana Med Gen Integr.* 2006 [cited 2017 Dec 29]; 22(2). Available from: <https://bit.ly/3imkv7v>.
- Moreno M, Arango C, Alvis N, Suarez JC, Duque A. Costos de la esclerosis múltiple en Colombia. *Rev. Value and health.* 2011 [cited 2017 Dec 29]; 14(25):48-50. Available from: <https://bit.ly/2Zx8IM8>.
- Ebers GC. Natural history of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2001 [cited 2017 Dec 29]; 71(Suppl 2): ii16-ii19. Available from: <https://bit.ly/3eTamgv>.
- Porras M, Núñez L, Plascencia NI, Quiñonez S, Sauri S. Esclerosis múltiple. *Rev. Mex Neuroci.* 2007 [cited 2017 Jul 22]; 8(1):57-66. Available from: <https://bit.ly/30wxriX>.
- Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares Institutos Nacionales de Salud. Esclerosis múltiple. Esperanza en la investigación [Internet]. 2002 [cited 2018 Jan 2]. Available from: <https://bit.ly/3dRNbSf>.
- Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2048 de 2015 [Internet]. 2015 [cited 2017 Dec 29]. Available from: <https://bit.ly/3iIMNPK>.
- Anderson DW, Ellenberg JH, Leventhal CM, Reingold SC, Rodriguez M, Silberberg DH. Revised estimate of the prevalence of multiple sclerosis in the United States. *Ann Neurol* [Internet]. 1992 Mar [cited 2018 Jan 2]; 31(3):333-6. Available from: <https://bit.ly/2CY8J2R>.
- Ogino M, et al. Prevalence, treatments and medical cost of multiple sclerosis in Japan based on analysis of a health insurance claims database. *Cin Exp Neuroimmunol.* 2017 [cited 2018 Jan 2]; 8(4):318-326. Available from: <https://bit.ly/2BYwLLe>.
- Blozik E, Rapold R, Eichler K, Reich O. Epidemiology and costs of multiple sclerosis in Switzerland: an analysis of health-care claims data, 2011-2015. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017 [cited 2018 Jan 2]; 13:2737-2745. Available from: <https://bit.ly/2VEdhrl>.
- Schmedt N, Khil L, Berger K, Riedel O. Incidence of Multiple Sclerosis in Germany: A Cohort Study Applying Different Case Definitions Based on Claims Data. *Neuroepidemiology.* 2017 [cited 2018 Jan 2]; 49(3-4):91-8. Available from: <https://bit.ly/3imZEAY>.
- Chinea A, Ríos-Bedoya CF, Vicente I, et al. Increasing Incidence and Prevalence of Multiple Sclerosis in Puerto Rico (2013-2016). *Neuroepidemiology.* 2017; 49(3-4):106-12. DOI:10.1159/000484090.
- Jiménez CE et al. Estado actual de la esclerosis múltiple en Colombia. *Acta neurológica colombiana.* 2015 [cited 2018 Jan 2]; 31(4):385-390. Available from: <https://bit.ly/2OigsVs>.
- Koch-Henriksen N, Laursen B, Stenager E, Magyari M. Excess mortality among patients with multiple sclerosis in Denmark has dropped significantly over the past six decades: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 Aug [cited 2018 Jan 2]; 88(8):626-631. Available from: <https://bit.ly/3iokW1d>.
- Burkill S, Montgomery S, Hajiebrahimi M, Hillert J, Olsson T, Bahmanyar S. Mortality trends for multiple sclerosis patients in Sweden from 1968 to 2012. *Neurology.* 2017 Aug [cited 2018 Jan 2]; 89(6):555-562. Available from: <https://bit.ly/2D1lqcc>.
- Cabrera JA et al. Estado actual de la esclerosis múltiple en Cuba. *Rev. Neurol.* 2000; 31(5):482-93.
- Martínez JC, Misnaza SP. Mortalidad por enfermedades huérfanas en Colombia, 2008-2013. *Biomédica.* 2018; 38(2):198-208. DOI:10.7705/biomedica.v38i0.3876.

17. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia de enfermedades huérfanas – raras [Internet]. 2018 [cited 2018 Jul 31]. Available from: <https://bit.ly/3dTp87>.
18. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud: décima revisión. Ginebra: OPS, OMS [Internet]. 1995 [cited 2017 Nov 28]. Available from: <https://bit.ly/3jrxF3q>.
19. World Health Organization. Age standardization of rates: A new who standard [Internet]. 2001 [cited 2017 Dec 1]. Available from: <https://bit.ly/2NLz7z0>.
20. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993, “por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”. Bogotá: República de Colombia; 1993.
21. Mallada J. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. Datos de prevalencia e incidencia. *Rev Neurol*. 1999;9:864-7. DOI: 10.33588/rn.2909.99340.
22. Bártulos M, Marzo ME, Estrella LA, Bravo Y. Estudio epidemiológico de la esclerosis múltiple en la Rioja. *Neurología*. 2015; 30(9):552-60. DOI:10.1016/j.nrl.2014.04.016.
23. Abad P, Pérez M, Castro E, Alarcón T, Santibáñez R, Díaz F. Prevalencia de esclerosis múltiple en Ecuador. *Neurología*. 2010;25(5):309-13. DOI:10.1016/j.nrl.2009.12.005.
24. Warren S, Kenneth W, Lawrence W, Schopflocher S. Multiple sclerosis mortality rates in Canada, 1975 – 2009. *Can J Neurol Sci*. 2016;43:134-141. DOI:10.1017/cjn.2015.236.
25. Leray E, Vukusic S, Debouverie M, Clanet M, Brochet B, Sèze Jd, et al. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. *PLoS ONE*. 2015; 10(7):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0132033.
26. Jick S, Li L, Falcone G, Vassilev Z, Wallander M. Mortality of patients with multiple sclerosis: a cohort study in UK primary care. *J Neurol*. 2014; 261:1508-1517. DOI:10.1007/s00415-014-7370-3.
27. Alves S, Rachid F, Velutine M, Duque C, Santa Rita V, Martinyez A et al. Multiple sclerosis outcome and morbi-mortality of a Brazilian cohort patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66(3-B):671-677. DOI:10.1590/s0004-282x2008000500012.
28. Foulon S, Maura G, Dalichampt M, Alla F, Debouviere M, Moreau T et al. Prevalence and mortality of patients with multiple sclerosis in France in 2012: a study based on French health insurance data. *J Neurol*. 2017; 264(6):1185-92. DOI:10.1007/s00415-017-8513-0.
29. Torres S. Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes. *Offarm*. 2004 [cited 2018 Jan 24]; 23(11):86-90. Available from: <https://bit.ly/3gjlKIU>.
30. Domínguez R, Morales M, Rossiere N, Olan R, Gutiérrez J. Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. *Rev. Fac. Med. (Méx.)*. 2012; 55(5):26-35. 2012 [citado 2018 Oct 09]; Available from: <https://bit.ly/31yS7sQ>.
31. Llorca J, Gurrero P, Prieto D. Mortality Trends of Multiple Sclerosis in Spain, 1951–1997: An Age-Period-Cohort Analysis. *Neuroepidemiology*. 2005;24:129-34. DOI: 10.1159/000083000.
32. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin D, Ashton R, Ebers G. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013; 81:184-92.
33. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Indicadores básicos 2015. [cited 2018 Oct 9]. Available from: <https://bit.ly/31zFnIB>.
34. Macías MA, Aguayo AA, Rábago BV, Velázquez M, Martínez ME, Arango JC. Deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple del occidente de México. *Rev. Mexicana de Neurociencia*. 2015 [cited 2018 Oct 9]; 16(3):1-12. <https://bit.ly/39gseQk>.
35. Nogales–Gaete J, Aracena R, Díaz V, Zitzko P, Eloiza C, Cepeda–Zumaeta S et al. Evaluación neuropsicológica en 129 pacientes chilenos con esclerosis múltiple recurrente remitente previo a inicio de fármacos inmunomoduladores. *Rev Med Chile*. 2012; 140:1437-44. DOI:10.4067/S0034-98872012001100009.
36. Kurlat V, Drake M, Halfon M, Allegri R, Carrá A, Thomson A. Perfiles cognitivos en esclerosis múltiple y epilepsia del lóbulo temporal. *Revista Argentina de Neuropsicología*. 2005 [cited 2018 Oct 9]; 6:12-24. Available from: <https://bit.ly/32Fjbae>.
37. Magaña – Zamora L, Chiquete E, Campos – González I, Cantú – Leal R, Ibarra – Bravo O, Punzo – Bravo G et al. Factores de riesgo y pronóstico de pacientes con esclerosis múltiple del estado de Michoacán, México: un estudio de casos y controles. *Revista mexicana de neurociencia*. 2012; 13(2):78-85. [cited 2018 Nov 07]. Available from: <https://bit.ly/2ZzZ0ro>.
38. Sandi D, Zsiros V, Füvesi J, Kincses Z, Friczka-Nagy Z, Lencsés G et al. Mortality in Hungarian patients with multiple sclerosis between 1993 and 2013. *J Neurol Sci*. 2016; 367:329-32. DOI:10.1016/j.jns.2016.06.035.
39. Rivera V. Esclerosis Múltiple en Latinoamérica. *Rev Esp Escler Mult*. 2008; 9:17-23 [cited 2018 Oct 9]. Available from: <https://bit.ly/2BV4zIA>.
40. Congreso de la República de Colombia. Ley 1392 de 2010, “por medio de la cual se reconocen las enfermedades Huérfanas-Raras como de especial interés y se adoptan normas tendientes a garantizar la protección social por parte del Estado Colombiano a la población que padece enfermedades Huérfanas-Raras y sus cuidadores”. Bogotá: República de Colombia; 2010.
41. Sánchez JL, Aguirre-Castañeda C, Arcos-Burgos M, Jiménez-Ramírez I, Jiménez ME, Leon-Sarmiento FE, et al. Prevalencia de esclerosis múltiple en Colombia. *Rev Neurol*. 2000; 1:1101-1003. DOI:10.33588/rn.3112.2000492.
42. Gobernación de Boyacá. Indicadores básicos de Salud, Boyacá [Internet]. Tunja: Gobernación de Boyacá; 2011 [cited 2018 Jan 24]. Available from: <https://bit.ly/38h4Gue>.
43. Secretaría de Salud de Santander. Análisis de situación de salud con el modelo de determinantes sociales de salud [Internet]. 2014 [cited 2018 Jan 24]. Available from: <https://bit.ly/3dQXGVW>.
44. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. La visibilización estadística de los grupos étnicos colombianos. [Internet]. 2005 [cited 2018 Jan 24]. Available from: <https://bit.ly/3imropu>.