

Consenso de expertos para el tratamiento de los pacientes con Esclerosis Múltiple en Ecuador

Experts recommendations on the management of Multiple Sclerosis patients in Ecuador

Edgar P. Correa-Díaz,^{1,2} Gabriela Acuña,³ Hyland Arroyo-Ortega,⁴ Raúl Barrera,¹ Daniela Di Capua,^{5,6} Dolores Loor Alcivar,⁷ Angelica Ortiz,¹ Victor Paredes,⁸ Marcia Sig-Tú,⁹ Ana M. Toral,¹ Germaine Torres Herrán¹

Resumen

Durante los últimos 25 años, la Esclerosis Múltiple (EM) ha experimentado cambios importantes con nuevos criterios diagnósticos, una mejor identificación de los fenotipos de la enfermedad, la individualización del pronóstico de la enfermedad y la aparición de nuevos tratamientos. Como resultado, el manejo de los pacientes con EM se ha vuelto más complejo y desafiante. El objetivo de estas recomendaciones de consenso fue establecer cómo se debe abordar la enfermedad en Ecuador para optimizar el cuidado y mejorar el acceso a corto, mediano y largo plazo en los pacientes afectados. **Métodos:** un panel de expertos en Neurología de Ecuador, dedicados al diagnóstico y atención de pacientes con EM, se reunieron virtualmente durante 2023 y 2024 para llevar a cabo estas recomendaciones de consenso sobre el manejo de pacientes con EM en Ecuador. Para lograr el consenso se utilizó la metodología de consenso “formal-RAND/UCLA”. **Resultados:** Las recomendaciones se establecieron con base en la evidencia publicada y la opinión de expertos. Las recomendaciones se centraron en el diagnóstico, el pronóstico de la enfermedad y el tratamiento personalizado, la identificación de la falla al tratamiento y el proceso de farmacovigilancia. **Conclusiones:** Las siguientes recomendaciones pretenden optimizar la atención y el manejo de los pacientes con EM en Ecuador.

Palabras clave: esclerosis múltiple; factores pronósticos, agentes modificadores de la enfermedad, terapias de alta eficacia, consenso.

Abstract

During the last 25 years, multiple sclerosis (MS) has seen major changes with new diagnostic criteria, a better identification of disease, individualization of disease prognosis and the appearance of new therapeutic options. As a result, the management of MS patients has become more complex and challenging. The objective of these consensus recommendations was to review how the disease should be managed in Ecuador to improve short, mid and long-term outcomes in affected patients. **Methods:** A panel of experts in neurology from Ecuador, dedicated to the diagnosis and care of MS patients, gathered virtually during 2023 and 2024 to carry out consensus recommendations on the management of MS patients. To achieve consensus, the methodology of “formal consensus-RAND/UCLA method” was used. **Results:** Recommendations were established based on published evidence and expert opinion. Recommendations focused on diagnosis, disease prognosis and tailored treatment, treatment failure identification and the pharmacovigilance process. **Conclusions:** The recommendations of these consensus guidelines attempt to optimize the health care and management of patients with MS in Ecuador.

Keywords: multiple sclerosis; prognostic factors; disease modifying therapies; high efficacy therapy; consensus guideline.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 2, 2024

¹Neurólogo, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín Quito, Ecuador.

²Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

³Neuróloga. Hospital Teodoro Maldonado, Carbo, Guayaquil, Ecuador

⁴Neurólogo. Unidad de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Universidad Central de Ecuador, Quito, Ecuador

⁵Neuróloga. Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador.

⁶Universidad San Francisco de Quito, Ciencias de la Salud, Quito, Ecuador

⁷Neuróloga. Hospital de Especialidades Portoviejo, Ecuador

⁸Neurólogo. Fundación Ecuatoriana de esclerosis múltiple, Quito, Ecuador

⁹Neuróloga, Hospital Abel Gilbert Pontón, Guayaquil, Ecuador.

¹⁰Neuróloga. Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, IESS Cuenca, Ecuador

Correspondencia:

Dr. Patricio Correa-Díaz

Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín Quito, Ecuador, Avenida 18 de septiembre y calle Ayacucho.

E-mail: patocorrea2010@yahoo.com.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica degenerativa de etiología autoinmune que afecta preferentemente a adultos jóvenes entre los 18 y 35 años constituyendo la primera causa de discapacidad física de origen no traumático en varios países del mundo.¹⁻³

La prevalencia estimada en Ecuador ha sido descrita para las ciudades de Quito, Guayaquil y Cuenca en el año 2010 con una frecuencia en 5.05 casos por 100,000; 2.26 casos por 100,000 y 0.75 casos por 100,000 habitantes respectivamente⁴ y nuevamente evaluada para la ciudad de Cuenca en el año 2016 con una frecuencia de 3.88 casos por 100,000 habitantes,⁵ siendo una prevalencia baja de la enfermedad aunque con un impacto significativo sobre el sistema de salud.

Durante los últimos 25 años, la enfermedad ha experimentado cambios importantes, con nuevos criterios diagnósticos, una mejor identificación de los fenotipos de la enfermedad, una mejor individualización del pronóstico de la misma y la aparición de nuevas opciones terapéuticas tanto en la forma remitente-recurrente como en las formas progresivas.^{6,7} Por lo tanto, el manejo de los pacientes con EM se ha vuelto más complejo y especializado.⁸

Dada tal complejidad, consideramos necesario desarrollar estas recomendaciones consensuadas sobre cómo se debería manejar la enfermedad en Ecuador para optimizar el cuidado de los pacientes con EM tanto a corto como a largo plazo.

Métodos

Un panel de expertos en Neurología de Ecuador, dedicados al diagnóstico y atención de pacientes con EM, se reunió virtualmente durante 2023 y 2024 para llevar a cabo una recomendación de consenso sobre el manejo de pacientes con EM en este país. El manejo de la EM incluyó los siguientes temas: a) diagnóstico de EM; b) pronóstico de la enfermedad y tratamiento personalizado; c) monitoreo e identificación de la falla al tratamiento; y d) proceso de farmacovigilancia. Para lograr el consenso se utilizó la metodología de “consenso formal-método RAND/UCLA”^{9,10}

El método para desarrollar recomendaciones por consenso formal sirve tanto para el desarrollo de consensos como para guías.

El proceso tuvo como primer paso la selección e inclusión de expertos del grupo de trabajo. La selección se basó en su experiencia en el manejo de pacientes con EM de varias regiones de Ecuador. Una vez conformado el grupo de trabajo, el procedimiento seguido fue:

1. Fase de revisión sistemática y síntesis de la literatura: Se realizó una búsqueda sistemática de literatura sin restricciones de idioma en MEDLINE y EMBASE para el período 1990-2023. Los términos de búsqueda fueron “esclerosis múltiple,” con los modificadores

“tratamiento,” “diagnóstico,” “personalizado,” “cuidado,” “farmacovigilancia,” “respuesta,” “subóptima,” “biomarcadores,” “precisión” y “respuesta.” Los artículos clínicos relevantes se distribuyeron al grupo de trabajo para su revisión y resumen, de modo que pudieran responder a las propuestas y recomendaciones de discusión.

2. Desarrollo de la lista de afirmaciones propuestas: Se envió al grupo de calificación una lista de afirmaciones propuestas desarrolladas por el grupo metodológico en forma de cuestionario. En esta etapa las propuestas se complementaron o contradijeron en la medida en que consideraron todas las opiniones expresadas por los miembros del grupo durante las reuniones de trabajo.
3. Fase de calificación y afirmaciones finales: En esta fase, que se desarrolló en tres etapas, se identificaron las propuestas en las que los miembros del grupo de calificación estuvieron de acuerdo, y aquellas en las que discreparon o estaban indecisos, a través de votaciones realizadas en tres rondas y en una retroalimentación intermedia. Esta fase concluyó con la selección de las afirmaciones sobre las cuales hubo consenso dentro del grupo calificador. Se definió consenso cuando el 70 % de los miembros del grupo de trabajo respondieron de manera homogénea, y no consenso cuando ≥ 30 % no respondió de manera homogénea. Las reglas para la calificación y el análisis de las puntuaciones fueron definidas a priori y comunicadas al grupo de calificación, antes de la primera ronda. Los principales métodos estadísticos utilizados fueron medidas de tendencia central y dispersión: media, mediana, moda, máximo, mínimo y desvío estándar.
4. Redacción del manuscrito de comunicación: Tras el consenso de las afirmaciones, se avanzó con la redacción del manuscrito, el cual fue posteriormente circulado entre los autores para su acuerdo final y comunicación.

Recomendaciones del consenso

A. Recomendaciones sobre el diagnóstico

En 2017 se realizó la actualización de los criterios diagnóstico de EM y son los que en la actualidad se recomiendan seguir para llegar a confirmar la enfermedad en una paciente con sospecha.¹¹ Si bien los criterios se encuentran en revisión, la recomendación sigue siendo utilizar y cumplir la última versión actualizada tanto en formas recaídas como en formas progresivas de la enfermedad para el diagnóstico de EM.¹¹ Cabe mencionar que algunos estudios de validación de los criterios diagnósticos de EM han sido llevados a cabo en América Latina, pero la población estudiada con antecedentes genéticos, étnicos y poblacionales no es significativa, por lo tanto se recomienda en los pacientes en los que se sospecha el diagnóstico de EM, que se descarten otros diagnósticos diferenciales prevalentes en el país, principalmente enfermedades infecciosas o trastornos

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de EM en LATAM

Condición general	Condición	Característica
Enfermedad infecciosa¹²	Neurotuberculosis	<ul style="list-style-type: none"> • La manifestación más común es la meningitis tuberculosa. • Los tuberculomas, la tuberculosis miliar cerebral, la encefalopatía tuberculosa y los abscesos tuberculosos pueden simular la EM al menos al inicio de la infección.
	Neurocysticercosis	<ul style="list-style-type: none"> • Las principales presentaciones de la enfermedad están relacionadas con la epilepsia. • La RM podría imitar el realce de Gd en "anillo abierto" y las lesiones supratentoriales típicas de la EM • Las lesiones calcificadas en los exámenes de imagen pueden ayudar en el diagnóstico diferencial de la EM.
	Virus linfotrópico tipo 1 (HTLV1)	<ul style="list-style-type: none"> • La presentación principal es paraparesia progresiva y espástica. • El cuadro clínico de la médula espinal suele reflejar un deterioro de las columnas dorsolaterales, que también puede identificarse mediante resonancia magnética como hiperintensidad del segmento largo en T2 de las columnas laterales.
Déficit nutricional¹³	Déficit de vitamina B12	<ul style="list-style-type: none"> • La degeneración combinada subaguda de la médula espinal puede manifestarse como asociaciones de trastornos de la marcha, del estado de ánimo y cognitivos que podrían imitar la EM, particularmente en la forma progresiva primaria. • La resonancia magnética muestra una señal alta bilateral simétrica dentro de las columnas dorsales (el signo de "V" invertida)
	Déficit de cobre	<ul style="list-style-type: none"> • La presentación consiste en mielopatía crónica y progresiva, con dificultad prominente en la marcha debido a ataxia sensorial y espasticidad de las extremidades inferiores. • Los hallazgos de la resonancia magnética no se distinguen de los asociados con la deficiencia de vitamina B12
Otra condición auto-inmune¹³	Enfermedad del espectro NMO-MOGAD	<ul style="list-style-type: none"> • Las condiciones son más prevalentes entre los afrodescendientes en LATAM • Las características distintivas de NMO incluyen ataques agudos en lugar de progresión • La RM suele mostrar lesiones longitudinalmente extensas en la médula espinal, lesiones periependimarias que rodean el sistema ventricular o lesiones quiasmáticas posteriores o de longitud larga en el nervio óptico.

EM = esclerosis múltiple

nutricionales que podrían generar síntomas clínicos que imiten a los observados en EM y hallazgos en la resonancia magnética (RM) compatibles (ver Tabla 1).^{12,13}

Al momento del diagnóstico, el uso de la punción lumbar para la identificación de bandas oligoclonales (BO) en el LCR por isoelectroenfoque que puede ser de utilidad tanto para el diagnóstico diferencial como para cumplimentar el criterio de tiempo establecido en la actualización diagnóstica.^{11,14} Actualmente en nuestra región, existe mucha variación en las secuencias de RM obtenidas, en el espesor de los cortes y en otros aspectos relacionados con la técnica de adquisición, que generan dificultades al momento del diagnóstico, así como durante el seguimiento de pacientes con EM o sospecha de EM.¹⁵⁻¹⁷ Es por ello que la estandarización del protocolo de RM tanto a nivel cerebral como medular en los centros involucrados en el diagnóstico y seguimiento de pacientes de EM es de suma importancia.^{15,17-19} Recientemente el grupo MAGNIMS hizo una actualización sobre el proceso de estandarización de la adquisición de la resonancia con el objetivo homogeneizar el proceso.¹⁶ En la Tabla 2 se presentan las secuencias y parámetros recomendados para la adquisición de la RM en pacientes con sospecha o diagnóstico de EM por el grupo MAGNIMS¹⁶ y adoptados por el grupo de trabajo actual. Se recomienda que todos los estudios de RM sean efectuados en resonadores de alto campo (mínimo 1.5 T), con el fin de permitir la identificación de lesiones de forma apropiada.^{20,21} Aunque los resonadores de 3 T proporcionan una mejor identificación de lesiones en tiempos más cortos, no hay evidencia de que este campo conduzca a una aceleración en el diagnóstico siempre que el protocolo estandarizado sea aplicado como fuera mencionado previamente.¹⁶

Tabla 2. Secuencias recomendadas en el protocolo de RM cerebral y RM espinal.¹⁵⁻²¹

Protocolo RM cerebral
Secuencia axial de T1 3D isotrópica de alta resolución pre-contraste (de no estar disponible, usar 2D)
Secuencias axiales ponderadas en T2 (TSE o FSE) 3D isotrópica (de no estar disponible, usar 3D)
Secuencia sagital y axial de FLAIR 3D isotrópica (de no estar disponible, usar 2D). De no estar disponible la adquisición 3D se recomienda la adquisición por separado de una secuencia sagital 2D T2-FLAIR.
Secuencia axial de T1 3D isotrópica de alta resolución al menos 5-10 minutos después de la inyección del contraste (mayor resolución espacial) (de no estar disponible, usar 2D)
Otras secuencias
Secuencia DIR 2D o 3D
Axial DWI (permite diferenciar con lesiones isquémicas agudas y facilita la detección de LMP)
Axial SWI (permite ver la distribución peri-venular de las lesiones y contribuye al diagnóstico diferencial)
Protocolo RM espinal
Al menos dos secuencias sagitales en T2 (TSE o FSE), secuencias en densidad protónica (TSE o FSE) o STIR
Axial T2 (TSE o FSE) 2D o 3D o T2
Sagital T1 post-contraste (TSE o FSE)
Otras secuencias
Sagital PSIR (su uso como alternativa al STIR sólo ha sido evaluado en el segmento cervical)
Axial T1 post-contraste (TSE o FSE)

EM= esclerosis múltiple; RM= resonancia magnética; FLAIR= fluid attenuated inversion recovery; TSE= turbo spin echo; FSE= fast spin echo; DIR= double inversion recovery; DWI = diffusion weighted image; SWI = susceptibility weighted image.

Tabla 3. Recomendaciones para el manejo de la esclerosis múltiple en Ecuador

Recomendaciones sobre el diagnóstico de la enfermedad
<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda seguir los criterios diagnósticos McDonald 2017 para realizar el diagnóstico de forma precisa y precoz de EM • Dado que los criterios diagnósticos para EM no han sido aún validados en la población Latinoamericana, se recomienda descartar diagnósticos diferenciales prevalentes en el país • En pacientes en los que se realice punción lumbar como método complementario diagnóstico, el método de identificación de bandas oligoclonales a utilizar debe ser el método por isoelectroenfoque aplicado tanto en LCR como en suero • La RM de encéfalo a utilizar tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de los pacientes con EM debe seguir un protocolo estandarizado que contemple idealmente al menos la obtención de la secuencia axial de T2, DP, FLAIR y T1 con contraste y agregar secuencia sagital volumétrico FLAIR al momento del diagnóstico, así como el reposicionamiento del paciente para efectuar comparaciones subsiguientes. • Al momento del diagnóstico, se recomienda que se realice una RM de médula cervical y dorsal siguiendo un protocolo estandarizado que contemple al menos la obtención de la secuencia axial y sagital de T2, STIR y T1 con contraste • Se recomienda que la RM de cerebro y/o médula realizada al momento del diagnóstico o seguimiento sea realizada en un resonador de al menos 1.5 Tesla • Se recomienda que el paciente con sospecha de EM sea evaluado en un centro de EM y/o por profesionales entrenados con el objetivo de asegurar la precisión y la celeridad en el diagnóstico
Recomendaciones sobre el pronóstico y la individualización del tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> • El número de recaídas durante los primeros años de la enfermedad en pacientes con EM, predicen un peor pronóstico de la misma • La menor recuperación de las recaídas durante los primeros años de la enfermedad (determinada por el incremento residual del EDSS a los 3 meses de la recaída) en pacientes con EM, predicen un peor pronóstico de la misma • La localización de las recaídas durante los primeros años de la enfermedad en pacientes con EM, predicen un peor pronóstico de la misma • La alta carga lesional en la secuencia T2 de la RM de pacientes con EM al comienzo de la enfermedad (aparición del primer síntoma), predicen un peor pronóstico de la misma • Un alto número de lesiones gadolinio positivas en la RM encefálica al comienzo de la enfermedad (aparición del primer síntoma), predicen un peor pronóstico de la misma • La presencia de lesiones de topografía infratentorial en la RM de pacientes con EM al comienzo de la enfermedad (aparición del primer síntoma), predicen un peor pronóstico de la misma • La presencia de lesiones de topografía medular en la RM de pacientes con EM al comienzo de la enfermedad (aparición del primer síntoma), predicen un peor pronóstico de la misma • Un menor volumen cerebral evaluado por técnicas cuantitativas en la RM de pacientes con EM al comienzo de la enfermedad (aparición del primer síntoma), predicen un peor pronóstico de la misma • La presencia de comorbilidades psiquiátricas (depresión, ansiedad) en pacientes con EM al comienzo de la enfermedad (aparición del primer síntoma), predicen un peor pronóstico de la misma • El tabaquismo en pacientes con EM al comienzo de la enfermedad (aparición del primer síntoma), predice un peor pronóstico de la misma
Recomendaciones sobre el monitoreo del tratamiento y la falla al mismo
<ul style="list-style-type: none"> • Una vez iniciado el tratamiento con terapias modificadoras de la enfermedad en pacientes con EMRR, se recomienda que el seguimiento clínico, para evaluar la presencia de recaídas clínicas y cambios en el EDSS, sea realizado cada 3-6 meses para identificar actividad de la enfermedad • Una vez iniciado el tratamiento con terapias modificadoras de la enfermedad en pacientes con EMRR, el seguimiento periódico por RM de encéfalo está recomendado para identificar actividad radiológica de la enfermedad • Una vez iniciado el tratamiento con terapias modificadoras de la enfermedad en pacientes con EMRR, la resonancia basal del encéfalo, que se utilizará para comparar con las siguientes, debe ser efectuada a los 6 meses de iniciado el tratamiento • La primera RM de encéfalo de control en pacientes con EMRR, luego de la RM basal, debe realizarse entre los 6 y 12 meses de la RM basal • La RM de médula no está recomendada en forma rutinaria durante el seguimiento de los pacientes con EMRR, excepto en casos de evidencia clínica que apoye su realización • Antes de evaluar y definir la falla a un tratamiento determinado en pacientes con EMRR, se debe evaluar la adherencia correcta al tratamiento indicado para evitar el fenómeno de pseudo-falla al tratamiento • En el caso de utilizarse terapias de reconstitución, antes de evaluar y definir la falla al mismo, se debe completar el esquema terapéutico completo para evaluar su eficacia • La presencia de recaídas en pacientes con EMRR, independientemente del número y severidad, una vez iniciado el tratamiento con terapias modificadoras de la enfermedad manifiesta persistencia de la actividad de la enfermedad • La presencia de nuevas lesiones en la RM en pacientes con EMRR, una vez iniciado el tratamiento, manifiesta persistencia de la actividad de la enfermedad • La progresión de la discapacidad sostenida en pacientes con EMRR, una vez iniciado el tratamiento, manifiesta persistencia de la actividad de la enfermedad • La progresión de la atrofia cerebral en pacientes con EMRR, una vez iniciado el tratamiento, manifiesta persistencia de la actividad de la enfermedad • La identificación de la progresión del deterioro cognitivo, en pacientes con EMRR, una vez iniciado el tratamiento, manifiesta persistencia de la actividad de la enfermedad
Recomendaciones sobre responsabilidad y farmacovigilancia
<ul style="list-style-type: none"> • El seguimiento del paciente con EM debe evaluar por igual la efectividad así como la seguridad y la calidad del tratamiento en curso • El profesional responsable del seguimiento del paciente con EM debe ser responsable de reportar la presencia de eventos adversos sospechosos de estar asociados al tratamiento o la falta de efectividad ante el ente regulatorio competente • El profesional en seguimiento del paciente con EM es responsable de llevar a cabo los controles establecidos como adecuados para evaluar la seguridad, la eficacia y la calidad del tratamiento específico en curso • El profesional en seguimiento del paciente con EM es responsable de la indicación del tratamiento, no debiendo aceptar ningún tipo de sustitución inconsulta de la especialidad medicinal prescrita • El profesional en seguimiento del paciente con EM es responsable de la salud del mismo siempre y cuando se respeten sus indicaciones y prescripciones. En caso de ser reemplazada la misma en cuanto al fármaco o marca prescrita, será responsabilidad de quien realice el cambio

B. Recomendaciones sobre el pronóstico y tratamiento de la enfermedad

Cada recaída conlleva un riesgo de pérdida irreversible de mielina y axones que está determinado por la extensión y la duración de la lesión y la capacidad inherente de recuperación de cada paciente.²² Estudios previos han documentado que las recaídas tempranas contribuyen al desarrollo de discapacidad a largo plazo, así como el impacto que la recuperación temprana que las recaídas podría tener en el inicio del curso progresivo de la enfermedad.²³⁻²⁵ Las recaídas en los sistemas piramidal, cerebeloso e intestino/vejiga tienen la mayor asociación con el incremento de la discapacidad.²⁶⁻²⁹ comparadas con las recaídas sensitivas y visuales.^{26-28,30} La RM se ha convertido en la herramienta paraclínica más relevante tanto para el diagnóstico como para el pronóstico de la EM.³¹ En un estudio, 1.000 pacientes con síndromes clínicamente aislados (CIS) con una media de seguimiento de 8 años y hasta 18 años concluyeron que el número de lesiones en la RM cerebral es el factor pronóstico de mayor impacto disponible para la progresión de la enfermedad.³¹ La topografía de las lesiones también tiene un rol significativo en el pronóstico en la progresión de la enfermedad. Las lesiones infratentoriales (al menos una lesión cerebelosa) se asociaron con un mayor riesgo de progresión y una mayor acumulación de discapacidad sobre todo las lesiones localizadas a nivel medular.³² Dado que la cuantificación de la carga lesional no refleja el fenómeno degenerativo subyacente, la pérdida de volumen cerebral o atrofia ha demostrado ser una herramienta útil en la predicción de la discapacidad a mediano y largo plazo. Múltiples estudios han demostrado que cambios precoces en el volumen cerebral (en 1 año), son predictores de discapacidad física y/o cognitiva en el seguimiento, tanto de pacientes con síndrome clínico aislado³³ como formas recurrentes³⁴ y progresivas de la enfermedad.³⁵ Las comorbilidades en los pacientes con EM son frecuentes y aumentan con la edad.³⁶ En 2006, 8.983 participantes en el registro NARCOMS reportaron como comorbilidades más frecuentes a la hipercolesterolemia (37%), hipertensión (30%), artritis (16%), síndrome del intestino irritable (13%) y la enfermedad pulmonar crónica (13%).³⁷ De ahí en adelante, múltiples estudios han evaluado el rol de las comorbilidades en la progresión de la enfermedad tanto desde el aspecto físico como desde la calidad de vida, impacto sobre el sistema sanitario, etc. El riesgo de discapacidad moderada en comparación con discapacidad leve en el momento del diagnóstico para pacientes con comorbilidades vs. aquellos sin, en general está incrementado 1.51 (IC del 95 %: 1.12 a 2.05) (en pacientes con comorbilidad vascular y de 1.38 (1.02 a 1.87) en aquellos con obesidad).³⁸ Las comorbilidades vasculares, incluidas diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, enfermedades cardíacas

y enfermedades vasculares periféricas se asocian con una progresión más rápida de la discapacidad ambulatoria que en ausencia de estas comorbilidades.³⁹ El tabaquismo es otro factor asociado con el riesgo de progresión de la enfermedad y peor pronóstico.⁴⁰ Una revisión sistemática que evaluó el efecto ponderado de los distintos estudios evidenció que el tabaquismo se asocia de manera estadísticamente significativa tanto con el riesgo de EM (conservador: OR/RR 1.54, IC 95 % (1.46-1.63)) como con el riesgo de EMSP (HR 1.80, IC 95 % (1.04-3.10)).⁴¹ Se ha demostrado claramente que la existencia de OCB en LCR en pacientes con CIS es un factor pronóstico de progresión de la enfermedad hacia EM definida.⁴²⁻⁴⁴ El nivel de IgG sintetizada intratecalmente se ha asociado con una mayor actividad de la enfermedad y la síntesis intratecal de IgM se asocia con una peor evolución del curso de la EM actuando como un marcador pronóstico en algunas instancias.⁴⁵⁻⁴⁸ Los pacientes con todos los subtipos de EM pueden presentar deterioro cognitivo (la velocidad de procesamiento, la atención/vigilancia sostenida y la memoria verbal son los principales dominios afectados).^{49,50} La progresión del deterioro cognitivo se relacionó con un peor pronóstico en términos de retiro laboral anticipado, disfunción social, peor calidad de vida y alteraciones familiares.⁵¹

En la actualidad existe mucha evidencia que respalda la importancia del tratamiento temprano en la EM para evitar la progresión de la enfermedad y la acumulación de discapacidad, tanto física como cognitiva.^{7,52,53}

La importancia de individualizar el pronóstico en cada paciente, sin dudas radica en seleccionar el tratamiento adecuado para cada uno, ya que una correcta identificación de los factores pronósticos negativos y la evaluación precisa de los beneficios y riesgos de los diferentes tratamientos se han vuelto muy relevantes para tomar las mejores decisiones terapéuticas, sobre todo porque el “enfoque único para todos” no es adecuado en la selección del tratamiento en el paciente con EM.⁵³ Los pacientes con factores de pronóstico de rápida evolución, acumulación de discapacidad, deterioro cognitivo y enfermedad activa desde el inicio (al menos dos recaídas en el año anterior o una recaída con recuperación incompleta asociada a lesión nueva y realizada en la RM) deben iniciar un tratamiento más eficaz como primera elección.^{7,54,55} sin pérdida de tiempo.

C. Recomendaciones sobre el monitoreo de la respuesta terapéutica

En la actualidad se suelen utilizar dos estrategias de tratamiento en pacientes con EM: terapias de reconstitución inmune y terapias inmunomoduladoras con estrategia de escalamiento.^{7,8} La terapia de escalamiento implica comenzar con tratamientos más seguros aunque con una menor eficacia en general. Las terapias de reconstitución

significan comenzar con una fuerte intervención inmunológica lo más pronto posible.⁷ La decisión de ir hacia una u otra estrategia, se basa en el perfil pronóstico de cada paciente.^{7,14} En la actualidad, uno de los principales retos de la práctica clínica es la identificación de la falla al tratamiento iniciado de forma precoz con el objetivo de rápidamente modificar el mismo y aprovechar la ventana terapéutica en los pacientes afectados.^{7,14,56} También existen dificultades en reconocer la falla terapéutica en resonancia.⁵⁷ Río y col demostraron que ≥ 1 nueva lesión en el T2 o en la secuencia contrastada con gadolinio después del año de terapia con IFN β se asocia con un incremento del riesgo de falla al tratamiento durante el seguimiento.^{58,59} Sormani et al. en un estudio multicéntrico involucrando a los 9 centros de MAGNIMS también describió las lesiones en resonancia y el riesgo de progresión de la enfermedad y demostró que esta aumenta significativamente cuando aparecen ≥ 3 nuevas lesiones independientemente de otros factores como recaídas y modificación del EDSS.⁶⁰ Aunque el punto de corte puede ser subjetivo en la práctica clínica, los datos previos sugieren que la presencia de 3 o más lesiones en T2 en resonancia magnética se asocian con mal pronóstico a corto y largo plazo.⁶⁰⁻⁶² Respecto al EDSS, la progresión sostenida de la discapacidad en pacientes con EMRR, después de iniciar y con al menos 6 meses de tratamiento utilizado de forma correcta, demuestra persistencia de la actividad de la enfermedad.^{57,63} Desde los trabajos iniciales de Río et al. se demostró la utilidad clínica de la progresión del EDSS como marcador independiente de falla al tratamiento, así como la combinación de este marcador con actividad en la RM y con la presencia de recaídas para predecir e identificar la falla al tratamiento.^{58,59,64} Río et al demostró que aquellos pacientes que tenían la combinación de lesiones en la resonancia e incremento del EDSS presentaban un incremento de riesgo significativo de progresión de la enfermedad durante el seguimiento (OR 24.7, $p=0.006$).⁶⁵ De la misma manera, la persistencia de actividad inflamatoria focal traducida por recaídas y lesiones en la secuencia T2 o en T1 con GAD manifiesta falla al tratamiento. En un estudio, Río et al muestra que la combinación de brotes y recaídas incrementa el riesgo de nuevos brotes y progresión de la enfermedad durante el seguimiento (OR 7.9 $p < 0.001$ y OR 9.1 $p=0.003$ respectivamente),⁶⁵ mientras que Sormani et al confirma estos resultados y demuestra que si bien el riesgo de falla y progresión no es el mismo, es significativamente mayor que en pacientes en los que no se observa actividad.⁶⁰ La mayoría de los tratamientos utilizados en la actualidad tienen un período de comienzo de acción que oscila entre los 3 y 6 meses.⁶⁶ Se recomienda, en consecuencia, realizar una resonancia cerebral a partir de los 6 meses de iniciado el mismo, con el objetivo de que esa RM permita un recuento basal de lesiones en T2 y la

comparación posterior con las sucesivas RM. En caso de que el efecto del tratamiento comenzara más allá de este período, así como en pacientes en los que deben completar esquemas de tratamiento para conseguir el efecto completo, la RM basal debiera hacerse más allá de los 6 meses de su inicio (9-12 meses).^{16,67}

Las terapias de reconstitución inmune representan un concepto emergente para el tratamiento de la EM ya que, siendo administradas durante un corto periodo de tiempo, son capaces de inducir la remisión a largo plazo de la enfermedad.^{7,8,68,69} En el caso de las terapias de reconstitución inmune, definir la falla terapéutica es más complejo con relación a las terapias de mantenimiento o escalamiento. En este terreno la evidencia es escasa y las recomendaciones están apoyadas sobre la experiencia principalmente. Meuth y col.⁷⁰ consideran que una significativa actividad de la enfermedad definida como la presencia de una recaída severa o ≥ 2 recaídas o la progresión en ≥ 1 puntos en la escala EDSS y confirmada a 6 meses durante el 1er año de tratamiento con terapias de reconstitución inmune, debería ser considerada una falla al tratamiento y que estos pacientes deberían ser escalados a otra terapia de alta eficacia. Esto sería particularmente aplicable a pacientes en los que la actividad de la enfermedad bajo tratamiento, es mayor o más grave respecto de la terapia previa.⁷⁰ Está claro que la persistencia de una significativa actividad de la enfermedad (recaídas, actividad en la RM y progresión de la discapacidad medida por EDSS), una vez iniciado o completado el tratamiento con terapias de reconstitución inmune o una terapia de mantenimiento, refleja la posibilidad de que el fenómeno inmunomediado no se encuentre controlado por lo que el cambio a una terapia debe ser considerado (tabla 3).

D. Recomendaciones sobre el proceso de responsabilidad y farmacovigilancia

La heterogeneidad y multiplicidad de sistemas funcionales comprometidos como consecuencia de la EM requieren sin lugar a duda de un abordaje multidisciplinario.^{8,71} El poder abarcar esta extensa problemática ha hecho que, en los últimos años, el concepto de centros o unidades de cuidados para pacientes con EM esté cobrando mayor relevancia.^{8,7} Los tratamientos han evolucionado de una forma gradual a la fecha contando con tratamientos que se adaptan a las necesidades de cada paciente. Pero es indispensable que cada profesional tenga un conocimiento adecuado de los mecanismos de acción de los fármacos, así como que lleve adelante una evaluación precisa de los beneficios y riesgos de los diferentes tratamientos utilizados para optimizar el cuidado de cada paciente con EM. No solo debe enfocarse en la efectividad sino también en la seguridad y la calidad de vida que lleva ese paciente y en el caso de identificar eventos adversos, reportarlos.^{8,72} Así mismo el profesional

tratante del paciente con EM es responsable de optimizar el cuidado del paciente, pero debe nutrirse de un equipo multidisciplinario que lo asista y ayude en todo momento. La enfermedad es compleja y requiere de múltiples aspectos que deben ser abordados y tanto el tratamiento indicado como la asistencia solicitada como los recursos necesarios, deben ser provistos al paciente para evitar la progresión de la enfermedad desde el momento en que comienza a ser asistido (Tabla 3).

Conclusión

La EM es una enfermedad neurodegenerativa con pronóstico variable de acuerdo a las características clínicas y radiológicas.^{56,73} El manejo de los pacientes con EM se está volviendo más complejo y desafiante debido a la necesidad de un diagnóstico temprano y preciso, la recomendación de iniciar tratamientos tempranos y personalizados, la consideración de cambiar de tratamiento cuando se identifica falla en los distintos abordajes que hoy en día tenemos, la necesidad de buscar y tratar comorbilidades y la necesidad de gestionar correctamente todos los posibles eventos adversos relacionados con el tratamiento específico utilizado.

En nuestra recomendación proponemos aspectos esenciales sobre cómo manejar a los pacientes con EM en Ecuador considerando un diagnóstico temprano y preciso, el proceso de individualización para un tratamiento personalizado y la fármaco-vigilancia ya que son responsabilidad del neurólogo y deben seguir protocolos en el proceso de atención que permitan una atención integral del paciente con EM.

Ecuador desde 2008 posee un sistema de salud universal y gratuito para sus habitantes a través de la creación del “Sistema Nacional de Salud Integral” (Sistema Nacional de Salud Pública) con el objetivo de garantizar el acceso equitativo a servicios de salud para todos los ciudadanos. Sin embargo, persisten desigualdades en el acceso a los servicios de salud entre áreas urbanas y rurales, así como entre diferentes grupos socioeconómicos.^{5,74} Otro punto relacionado con la desigualdad tiene que ver con la falta de acceso a medicamentos en especial aquellos de alto costo como son los medicamentos en EM, este aspecto ha sido objeto de esfuerzos y políticas nacionales.⁷⁵⁻⁷⁷ La heterogeneidad en el manejo de los pacientes en Ecuador, la falta de consensos sobre cómo y que hacer al momento del diagnóstico y durante el seguimiento ha llevado a incrementar aún más las dificultades en el acceso y las desigualdades en el cuidado de los pacientes con EM.⁷⁵⁻⁷⁷ Es por ello que este documento y este tipo de iniciativas que buscan homogeneizar, educar y alinear esfuerzos se encaminan a incrementar y optimizar el cuidado de los pacientes con EM no solo en nuestro país sino en la región.

Referencias

1. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008;7(3):268-77. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(08\)70042-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(08)70042-5)
2. Montalban X, Tintore M. Multiple sclerosis in 2013: novel triggers, treatment targets and brain atrophy measures. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(2):72-3. Doi: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.274>
3. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343(13):938-52. <https://doi.org/10.1056/nejm200009283431307>
4. Abad P, Perez M, Castro E, Alarcon T, Santibanez R, Diaz F. Prevalence of multiple sclerosis in Ecuador. *Neurologia.* 2010;25(5):309-13.
5. Correa-Diaz EP, Ortiz MA, Toral AM, Guillen F, Teran E, Ontaneda D et al. Prevalence of multiple sclerosis in Cuenca, Ecuador. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2019;5(4):2055217319884952. <https://doi.org/10.1177%2F2055217319884952>
6. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278-86. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000560>
7. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sorensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet.* 2017;389(10076):1347-56. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32388-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32388-1).
8. Soelberg Sorensen P, Giovannoni G, Montalban X, Thalheim C, Zaratin P, Comi G. The Multiple Sclerosis Care Unit. *Mult Scler.* 2019;25(5):627-36. <https://doi.org/10.1177/1352458518807082>
9. Bell BG, Spencer R, Avery AJ, Campbell SM. Tools for measuring patient safety in primary care settings using the RAND/UCLA appropriateness method. *BMC Fam Pract.* 2014;15:110. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-15-110>
10. Santori G, Fontana I, Valente R, Ghirelli R, Valente U. Application of the RAND/UCLA Appropriateness Method to evaluate an information system for kidney/pancreas transplantation in adult recipients. *Transplant Proc.* 2008;40(6):2021-3. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.05.018>.
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):162-73. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30470-2)
12. Rocha AJ, Littig IA, Nunes RH, Tilbery CP. Central nervous system infectious diseases mimicking multiple sclerosis: recognizing distinguishable features using MRI. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(9B):738-46. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20130162>.

13. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008;14(9):1157-74. <https://doi.org/10.1177/1352458508096878>.
14. Cristiano E, Rojas JI, Alonso R, Alvez Pinheiro A, Bacile EA, Balbuena ME et al. Consensus recommendations on the management of multiple sclerosis patients in Argentina. *J Neurol Sci*. 2020;409:116609. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116609>.
15. Rovira A, Wattjes MP, Tintore M, Tur C, Yousry TA, Sormani MP et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(8):471-82. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.106>
16. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00095-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00095-8)
17. Wattjes MP, Rovira A, Miller D, Yousry TA, Sormani MP, de Stefano MP et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(10):597-606. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.157>.
18. Filippi M, Rocca MA, Bastianello S, Comi G, Gallo P, Gallucci M et al. Guidelines from The Italian Neurological and Neuroradiological Societies for the use of magnetic resonance imaging in daily life clinical practice of multiple sclerosis patients. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2013;34(12):2085-93. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1485-7>.
19. Wattjes MP, Barkhof F. High field MRI in the diagnosis of multiple sclerosis: high field-high yield? *Neuroradiology*. 2009;51(5):279-92. <https://doi.org/10.1007/s00234-009-0512-0>.
20. Simon JH, Li D, Traboulsee A, Coyle PK, Arnold DL, Barkhof F et al. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS Centers consensus guidelines. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(2):455-61.
21. Vrenken H, Jenkinson M, Horsfield MA, Battaglini M, van Schijndel RA, Rostrup E et al. Recommendations to improve imaging and analysis of brain lesion load and atrophy in longitudinal studies of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2013;260(10):2458-71. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6762-5>.
22. Fay AJ, Mowry EM, Strober J, Waubant E. Relapse severity and recovery in early pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18(7):1008-12. <https://doi.org/10.1177/1352458511431725>
23. Mowry EM, Pesic M, Grimes B, Deen S, Bacchetti P, Waubant E. Demyelinating events in early multiple sclerosis have inherent severity and recovery. *Neurology*. 2009;72(7):602-8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000342458.39625.91>
24. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1994;36 Suppl:S6-11. <https://doi.org/10.1002/ana.410360704>
25. Weinshenker BG, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 1987;14(3):255-61. <https://doi.org/10.1017/s0317167100026573>
26. Stewart T, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, Trojano M, Izquierdo G et al. Contribution of different relapse phenotypes to disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(2):266-76. <https://doi.org/10.1177/1352458516643392>.
27. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Liguori M, Lepore V, Pellegrini F et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology*. 2002;59(12):1922-8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000036907.37650.8e>.
28. Bergamaschi R, Berzuini C, Romani A, Cosi V. Predicting secondary progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis. *J Neurol Sci*. 2001;189(1-2):13-21. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(01\)00572-x](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(01)00572-x)
29. Riise T, Gronning M, Fernandez O, Lauer K, Midgard R, Minderhoud JM et al. Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta neurologica Scandinavica*. 1992;85(3):212-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1992.tb04031.x>
30. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*. 2006;63(12):1686-91. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.12.1686>.
31. Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Tellez N et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006;67(6):968-72. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000237354.10144.ec>
32. Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM, Miszkiel KA, Altmann DR, Plant GT et al. Early MRI in optic neuritis: the risk for disability. *Neurology*. 2009;72(6):542-50. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000341935.41852.82>

33. Di Filippo M, Anderson VM, Altmann DR, Swanton JK, Plant GT, Thompson AJ et al. Brain atrophy and lesion load measures over 1 year relate to clinical status after 6 years in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(2):204-8. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.171769>
34. Minneboo A, Jasperse B, Barkhof F, Uitdehaag BM, Knol DL, de Groot V et al. Predicting short-term disability progression in early multiple sclerosis: added value of MRI parameters. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(8):917-23. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.124123>.
35. Khaleeli Z, Ciccarelli O, Manfredonia F, Barkhof F, Brochet B, Cercignani M et al. Predicting progression in primary progressive multiple sclerosis: a 10-year multicenter study. *Ann Neurol*. 2008;63(6):790-3. <https://doi.org/10.1002/ana.21375>.
36. Hoffman C, Rice D, Sung HY. Persons with chronic conditions. Their prevalence and costs. *JAMA*. 1996;276(18):1473-9.
37. Marrie R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. Comorbidity, socioeconomic status and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(8):1091-8. <https://doi.org/10.1177/1352458508092263>.
38. Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. Comorbidity delays diagnosis and increases disability at diagnosis in MS. *Neurology*. 2009;72(2):117-24. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000333252.78173.5f>
39. Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(13):1041-7. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181d6b125>.
40. Marrie RA, Horwitz RI. Emerging effects of comorbidities on multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):820-8. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70135-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70135-6)
41. Degelman ML, Herman KM. Smoking and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;17:207-16. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.07.020>.
42. Tumani H, Deisenhammer F, Giovannoni G, Gold R, Hartung HP, Hemmer B et al. Revised McDonald criteria: the persisting importance of cerebrospinal fluid analysis. *Ann Neurol*. 2011;70(3):520; author reply 1. <https://doi.org/10.1002/ana.22508>
43. Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol*. 2006;180(1-2):17-28. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.07.006>
44. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):909-14. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304695>.
45. Mandrioli J, Sola P, Bedin R, Gambini M, Merelli E. A multifactorial prognostic index in multiple sclerosis. Cerebrospinal fluid IgM oligoclonal bands and clinical features to predict the evolution of the disease. *J Neurol*. 2008;255(7):1023-31. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0827-5>.
46. Villar LM, Masjuan J, Gonzalez-Porque P, Plaza J, Sadaba MC, Roldan E et al. Intrathecal IgM synthesis predicts the onset of new relapses and a worse disease course in MS. *Neurology*. 2002;59(4):555-9. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.4.555>.
47. Villar LM, Masjuan J, Gonzalez-Porque P, Plaza J, Sadaba MC, Roldan E et al. Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2003;53(2):222-6. <https://doi.org/10.1002/ana.10441>.
48. Schneider R, Euler B, Rauer S. Intrathecal IgM-synthesis does not correlate with the risk of relapse in patients with a primary demyelinating event. *Eur J Neurol*. 2007;14(8):907-11. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01871.x>.
49. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci*. 2008;267(1-2):100-6. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.10.002>.
50. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif AA et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13(1):124-7. <https://doi.org/10.1177/1352458506071196>.
51. Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA, Amunwa EL, Liptak Z, Houtchens MK et al. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13(8):1004-10. <https://doi.org/10.1177/1352458507077943>.
52. Van Wijmeersch B, Hartung HP, Vermersch P, Pugliatti M, Pozzilli C, Grigoriadis N et al. Using personalized prognosis in the treatment of relapsing multiple sclerosis: A practical guide. *Front Immunol*. 2022;13:991291. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.991291>.
53. Lee CY, Chan KH. Personalized Use of Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. *Pharmaceuticals*. 2024;16(1). <https://doi.org/10.3390/pharmaceuticals16010120>

54. Comi G. Induction vs. escalating therapy in multiple sclerosis: practical implications. *Neurol Sci.* 2008;29 Suppl 2:S253-5. <https://doi.org/10.1007/s10072-008-0954-x>.
55. Freedman MS, Rush CA. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016;22(3):761-84. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000331>.
56. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018;378(2):169-80. <https://doi.org/10.1056/nejmra1401483>.
57. Iacobaeus E, Arrambide G, Amato MP, Derfuss T, Vukusic S, Hemmer B et al. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. *Mult Scler.* 2020;1352458520925369. <https://doi.org/10.1177/1352458520925369>
58. Rio J, Comabella M, Montalban X. Predicting responders to therapies for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(10):553-60. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.139>
59. Rio J, Nos C, Tintore M, Tellez N, Galan I, Pelayo R et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 2006;59(2):344-52. <https://doi.org/10.1002/ana.20740>.
60. Sormani MP, Gasperini C, Romeo M, Rio J, Calabrese M, Cocco E et al. Assessing response to interferon-beta in a multicenter dataset of patients with MS. *Neurology.* 2016;87(2):134-40. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002830>.
61. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, Giacomini PS, Giuliani F, Levin MC et al. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2020;47(4):437-55. <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.66>.
62. Gasperini C, Prosperini L, Tintore M, Sormani MP, Filippi M, Rio J et al. Unraveling treatment response in multiple sclerosis: A clinical and MRI challenge. *Neurology.* 2019;92(4):180-92. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000006810>.
63. Kappos L, Butzkueven H, Wiendl H, Spelman T, Pellegrini F, Chen Y et al. Greater sensitivity to multiple sclerosis disability worsening and progression events using a roving versus a fixed reference value in a prospective cohort study. *Mult Scler.* 2018;24(7):963-73. <https://doi.org/10.1177/1352458517709619>.
64. Rio J, Auger C, Rovira A. MR Imaging in Monitoring and Predicting Treatment Response in Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2017;27(2):277-87. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2017.01.001>.
65. Rio J, Rovira A, Blanco Y, Sainz A, Perkal H, Robles R et al. (Response to treatment with interferon beta in patients with multiple sclerosis. Validation of the Rio Score). *Rev Neurol.* 2016;63(4):145-50.
66. Arnold D.A., Li D., Hohol M., Chakraborty S., Chankowsky J., Alikhani K. et al. Evolving role of MRI in optimizing the treatment of multiple sclerosis: Canadian Consensus recommendations. *Multiple sclerosis experimental translational clinical.* 2015;1:1-9. <https://doi.org/10.1177/2055217315589775>
67. Brisset JC, Kremer S, Hannoun S, Bonneville F, Durand-Dubief F, Tourdias T et al. New OFSEP recommendations for MRI assessment of multiple sclerosis patients: Special consideration for gadolinium deposition and frequent acquisitions. *J Neuroradiol.* 2020;47(4):250-8. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2020.01.083>.
68. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(4):329-33. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.04.006>.
69. Sorensen PS, Centonze D, Giovannoni G, Montalban X, Selchen D, Vermersch P et al. Expert opinion on the use of cladribine tablets in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13:1756286420935019. <https://doi.org/10.1177/1756286420935019>.
70. Meuth SG, Bayas A, Kallmann B, Kleinschnitz C, Linker R, Rieckmann P et al. Long-term management of multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(16):1965-9. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1792885>.
71. Inojosa H, Proschmann U, Akgun K, Ziemssen T. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *J Neurol.* 2019. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09489-5>
72. Brownlee WJ, Ciccarelli O. All relapsing multiple sclerosis patients should be managed at a specialist clinic - YES. *Mult Scler.* 2016;22(7):873-5. <https://doi.org/10.1177/1352458516636474>.
73. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1998;338(5):278-85. <https://doi.org/10.1056/nejm199801293380502>
74. Correa-Diaz EP, Torres-Herran GE, Mino Zambrano JE, Paredes-Gonzalez V, Caiza-Zambrano FJ. Impact of Rituximab on relapse rate and disability in an Ecuadorian cohort of patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;48:102683. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102683>

75. Souliotis K, Alexopoulou E, Papageorgiou M, Politi A, Litsa P, Contiades X. Access to Care for Multiple Sclerosis in Times of Economic Crisis in Greece--the HOPE II Study. *Int J Health Policy Manag.* 2015;5(2):83-9. <https://doi.org/10.15171/ijhpm.2015.173>
76. Rivera VM, Macias MA. Access and barriers to MS care in Latin America. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2017;3(1):2055217317700668. <https://doi.org/10.1177/2055217317700668>.
77. Carnero Contentti E, Pettinicchi JP, Lopez PA, Alonso R, Garcea O, Balbuena ME et al. Access and unmet needs to multiple sclerosis care in a cohort of Argentinean patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;33:88-93. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.05.024>.

78.

Conflictos de interés: *Edgar P. Correa-Díaz ha recibido remuneración por parte de Roche Ecuador por dictar conferencias, también ha asistido a congresos y conferencias auspiciado por Roche, Merck, Novartis, Sanofi, Stendhal.*

Gabriela Acuña nada para declarar respecto a este proyecto.

Hyland Arroyo-Ortega, ha recibido remuneración por parte de Roche Ecuador por dictar conferencias, también ha asistido a congresos y conferencias auspiciado por Roche, Merck, Novartis, Sanofi, Stendhal.

Raúl Barrera nada para declarar respecto a este proyecto
Daniela Di Capua nada para declarar respecto a este proyecto.

Dolores Loo Alcivar nada para declarar respecto a este proyecto.

Angelica Ortiz nada para declarar respecto a este proyecto.

Emilio V. Paredes, nada para declarar respecto a este proyecto.

Marcia Sig Tu, ha recibido honorarios y becas para congresos, cursos y talleres por parte de Laboratorios Roche, Merck, Medicamenta y Novartis.

Ana M. Toral nada para declarar respecto a este proyecto
Germaine Torres nada para declarar respecto a este proyecto.

Financiamiento: *El siguiente trabajo se realizó a través un grant irrestricto del laboratorio Roche. El sponsor no intervino en las afirmaciones a desarrollar ni en el contenido científico a tratar.*