

Estudio de la Vida Real del uso de Agentes Modificadores de la Enfermedad en Pacientes Ecuatorianos con Esclerosis Múltiple

Real-Life Study Of Disease-Modifying Agents In Ecuadorian Patients With Multiple Sclerosis

Jesús Parra-Yambay, MD,¹ Andrea Llerena-Pallango, MD,¹ Karen Pozo-Medina, MD,²
Santiago Piedra-Andrade, MD,¹ Edgar Patricio Correa-Díaz, MD. MSc.^{3,4}

Resumen

Antecedentes: La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central y la principal causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes. Las terapias modificadoras de la enfermedad (TME) han transformado su manejo, reduciendo recaídas y retrasando la progresión de la enfermedad. En el Ecuador el acceso a TME inició en el 2008, con datos limitados sobre su impacto en la adherencia y persistencia terapéutica. Por este motivo el presente estudio describe la experiencia del uso de los agentes modificadores de la enfermedad en una unidad de tercer nivel.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de 142 pacientes con EM en un hospital de tercer nivel de Ecuador que cumplieron los criterios de diagnóstico de McDonald 2017 tratados con TME entre 1995 y 2022, se excluyó a aquellos pacientes que abandonaron el país o suspendieron el tratamiento. Se analizaron datos demográficos, clínicos (EDSS), cronología de la enfermedad, líneas terapéuticas y cambios de tratamiento. El análisis estadístico se realizó con SPSS.

Resultados: De los 142 pacientes el 30,3% eran hombres y el 68,7% mujeres. El tiempo promedio entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento mostró una disminución progresiva: desde 59,3 meses para Betaferon hasta 4,2 meses para Rituximab, reflejando mejoras en el acceso y criterios diagnósticos. En cuanto a la primera línea de tratamiento los interferones predominaron en los periodos iniciales, mientras que terapias más avanzadas como Fingolimod, Rituximab y Cladribine ganaron relevancia después de 2016. Un 59% de los pacientes cambió de tratamiento, principalmente por fracaso terapéutico. En segunda línea, Fingolimod (28,92%) y Rituximab (17,9%) fueron los más utilizados, aunque un 53,6% de los pacientes requirió un nuevo cambio. En tercera y cuarta línea, se incrementó el uso de terapias de alta eficacia, destacando Rituximab y Ocrelizumab. El tratamiento final en la población demostró un predominio de Rituximab (30,3%), seguido por Rebif (21,8%) y Fingolimod (17,6%). En general, el 41,5% de los pacientes recibió terapias de alta eficacia, mientras que los interferones representaron un 36% de los tratamientos. Estos hallazgos evidencian una transición hacia terapias más efectivas y personalizadas en el manejo de la EM en Ecuador.

Conclusiones: El presente estudio demuestra la dinámica del uso de los AME en el tratamiento de la EM en Ecuador. Se pudo observar cómo antes del año 2005 no hubo acceso a los AME. A lo largo del estudio, los interferones fueron los fármacos más utilizados, pero, al mismo tiempo los que más fracaso terapéutico tuvieron. La adherencia y tolerabilidad fueron aumentado con la llegada de los fármacos considerados de alta eficacia como Fingolimod y Rituximab. Es claro que los tiempos de inicio de tratamiento se acortaron en el estudio sobre todo con la mejora de los criterios de diagnóstico y el acceso a los medicamentos.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, Terapia modificadora de la enfermedad, Interferón beta, Fingolimod, Rituximab, Ocrelizumab.

¹Médico posgradista de Neurología, Universidad de las Américas (UDLA), Quito – Ecuador

²Médico Internista, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito – Ecuador

³Especialista en Neurología, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito – Ecuador

⁴Asociación Ecuatoriana de pacientes con Esclerosis Múltiple y enfermedades desmielinizantes (APEMEDE), Quito – 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

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system and the leading cause of non-traumatic disability in young adults. Disease-modifying therapies (DMTs) have transformed its management, reducing relapses and delaying progression, with over fifteen options approved worldwide. However, access to DMTs in Ecuador began only in 2008, with limited data available on their impact on adherence and therapeutic persistence. This study aims to describe the experience with disease-modifying agents in a tertiary-level care unit.

Methods: A retrospective study was conducted involving 142 MS patients treated at a tertiary hospital in Ecuador who met the McDonald 2017 diagnostic criteria and received DMTs between 1995 and 2022. Patients who left the country or social security system were excluded. Demographic and clinical data (EDSS), disease chronology, therapeutic lines, and treatment changes were analyzed. Statistical analysis was performed using SPSS.

Results: The study population consisted of MS patients evaluated at a tertiary hospital in Quito, Ecuador. Among them, 30.3% were male and 69.7% female. The average time between diagnosis and treatment initiation showed a progressive decrease, from 59.3 months for Betaferon to 4.2 months for Rituximab, reflecting improvements in access to DMTs and an improvement in the diagnostic criteria. Regarding the first-line treatment, interferons predominated during earlier periods, while advanced therapies such as Fingolimod, Rituximab, Ocrelizumab and Cladribine gained relevance after 2016. A total of 59% of patients changed treatment, primarily due to therapeutic failure. In the second line, Fingolimod (28.92%) and Rituximab (17.9%) were the most frequently used, although 53.6% of patients required another change. In third- and fourth-line treatments, the use of high-efficacy therapies increased, with Rituximab and Ocrelizumab being prominent. Final treatment data showed that Rituximab (30.3%) was the most commonly used therapy, followed by Rebif (21.8%) and Fingolimod (17.6%). Overall, 41.5% of patients received high-efficacy therapies, while interferons accounted for 36% of treatments. These findings highlight a transition toward more effective and personalized therapies in the management of MS in Ecuador.

Conclusions: This study demonstrates the evolving use of DMTs in MS treatment in Ecuador. It was evident that prior to 2005, there was no access to DMTs. Throughout the study period, interferons were the most widely used drugs but also had the highest rates of therapeutic failure. Adherence and tolerability improved with the introduction of high-efficacy drugs such as Fingolimod, cladribine, Ocrelizumab and Rituximab. Treatment initiation times were notably shortened, primarily due to advancements in diagnostic criteria and improved medication access.

Keywords: Multiple Sclerosis, Disease-Modifying Therapy, Beta Interferon, Fingolimod, Rituximab, Ocrelizumabs.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 34, N° 1, 2025

Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica, inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa del sistema nervioso central, principal causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes.¹⁻³ Su prevalencia, dos a tres veces mayor en mujeres, se manifiesta entre los 20 y 40 años.^{2,4,5} En Estados Unidos la prevalencia alcanza hasta 362 casos por 100.000 habitantes.⁵ En Latinoamérica, la EM es de baja prevalencia. Ciudades como México y Buenos Aires reportan las más altas prevalencias (25-30/100.000),^{6,7} mientras que, en el Ecuador, la prevalencia es baja, con 3,8 a 5 casos por 100.000 habitantes.^{8,9}

Desde el año 2013, existen fenotipos para caracterizar la EM, en los que se incluyen el síndrome clínico aislado, EM remitente recurrente (EMRR), EM primaria progresiva (EMPP), EM secundaria progresiva (EMSP).¹⁰ Además, desde el 2009 se utiliza el término de síndrome radiológico aislado para describir a los pacientes que tienen signos imagenológicos de EM sin signos clínicos.^{11,12} Actualmente, se han aprobado al menos 15 TME para el tratamiento de la EM principalmente para el fenotipo EMRR.^{1,13}

El tratamiento de la EM es indefinido y se debe de cambiar de molécula cuando haya evidencia de actividad de la enfermedad o efectos adversos intolerables.¹ Se ha demostrado en algunos estudios que en más de la quinta parte de pacientes que inician con terapias plataforma, requieren un cambio de TME de alta eficacia tras los 2 años de tratamiento.^{14,15} Es importante al considerar el cambio de terapia, que algunas TME, requieren un periodo de lavado o medicación puente, como por ejemplo el natalizumab.¹⁵

En cuanto a la adherencia a las TME en pacientes con EM, se ha observado que entre el 49% y el 93% cumplen estrictamente las recomendaciones.^{2,16} Se ha demostrado que un nivel de adherencia adecuado reduce significativamente el riesgo de hospitalización.² En los pacientes con EM, los estudios de la vida real, han demostrado efectos favorables al iniciar una terapia de alta eficacia en comparación con las TME de eficacia moderada o de primera línea.¹⁷

En el Ecuador no existen reportes de eficacia o seguridad de las TME en pacientes con EM. Las primeras TME que llegaron al Ecuador fueron los interferones en el año 2005, sin embargo, las instituciones de tercer nivel del país

las adquirieron en el 2008. En el 2013 se comercializó el fingolimod, seguido en el 2016 de la llegada de otros tratamientos como acetato de glatiramer, las copias de fingolimod y dimetilfumarato y desde el año 2017 alentuzumab, cladribine, ocrelizumab y ofatumumab.⁸

Motivados por esta carencia de información, hemos llevado a cabo un estudio descriptivo de una cohorte de pacientes que acuden a un centro de tercer nivel y que has sido atendidos desde el año 1995 al año 2022, con la finalidad de presentar el perfil de los pacientes que reciben TME, evaluar su adherencia y persistencia de uso de dichos fármacos, además se determinaron los factores relacionados con la interrupción del tratamiento.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo que fue llevado a cabo en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín del Seguro Social de la ciudad de Quito en Ecuador, el cual es el mayor centro de referencia para pacientes con EM y trastornos del espectro de neuromielitis óptica (TENMO). Los pacientes incluidos en el estudio fueron aquellos mayores de 18 años, que cumplieron los criterios de diagnóstico McDonald 2017 y que han recibido tratamiento con un AME desde enero de 1995 hasta diciembre de 2022. El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la institución.

Se incluyó una cohorte de 142 pacientes, excluyendo a aquellos que abandonaron el país o que dejaron de pertenecer a la seguridad social durante el periodo del estudio. Las variables recopiladas incluyeron datos demográficos (edad, sexo), características clínicas (puntuación en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad [EDSS]) o de Kurtzke, cronología del inicio de enfermedad y del tratamiento, líneas terapéuticas utilizadas, y motivos para el cambio de tratamiento.

Creamos una base de datos que contenía datos demográficos, discapacidad, tipo clínico y tratamiento. Los datos se analizaron de manera descriptiva para variables cuantitativas medimos la media y su dispersión (intervalo de confianza [IC] y desviación estándar [DE]). Se utilizaron proporciones para el análisis de variables categóricas. La comparación de variables cuantitativas se realizó mediante la prueba t de muestras independientes cuando la distribución de los datos era normal. Se utilizó la prueba no paramétrica (Kruskal-Wallis) para las comparaciones entre variables cuantitativas para datos con distribución anormal. Todo el análisis de los datos se realizó a través del programa estadístico Microsoft Excel y el software Statistical Package for the Social Science (SPSS).

Resultados

Características demográficas

Se incluyeron 142 pacientes, evaluados en un hospital de tercer nivel en Quito. Entre los cuales el 30.3% (43 pacientes) corresponden al sexo masculino, y el restante al sexo femenino.

Tiempo entre diagnóstico e inicio de tratamiento

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento ha variado en el tiempo conforme han mejorado los criterios de diagnóstico y el acceso a los tratamientos. En nuestro estudio se puede observar una media de tiempo de 59.3 meses (DE+/- 61.60) para Betaferon, 28.7 meses (DE+/- 68.31) para Rebif, y 17.2 meses (DE +/-41.90) para Avonex. Mientras que la media de inicio de la terapia con Fingolimod fue de 17.4 meses (DE +/- 28.05), y la de Rituximab se encuentra en 4.2 meses (DE+/- 8.82 (p<0.05). (Ver figura 1)

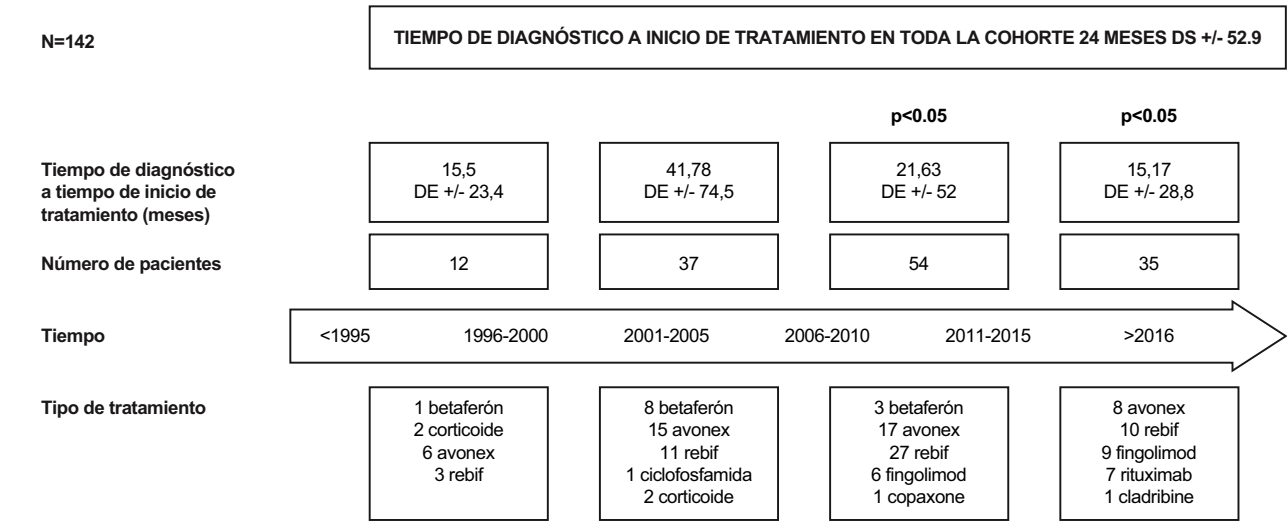


Figura 1. Línea de tiempo demuestra que el tiempo de diagnóstico y tiempo de tratamiento ha sido reducido conforme ha mejorado el acceso a los fármacos.

Primera línea de tratamiento en el tiempo

La primera terapia recibida por los 142 pacientes con EM se analiza de acuerdo con los distintos periodos de tiempo. En el periodo anterior al año 1995, el inicio de tratamiento fue similar entre corticoides (1 paciente) y Betaferon (1 paciente) y 1 paciente no recibió tratamiento alguno. Entre 1996 y 2005, de los 13 pacientes, un 83% de los mismos iniciaron tratamiento con interferones, siendo Avonex el más utilizado (40,5%), seguido de Rebif (29,7%). En el periodo de 2006 a 2010, 37 pacientes iniciaron tratamiento, los interferones siguieron siendo los medicamentos más recetados con un 91,8%. En el periodo de 2011 a 2015, en 54 pacientes, los interferones fueron el primer tratamiento del 87.1% de los casos, y además se introdujo una nueva terapia, Fingolimod, que fue utilizada en el 11% de los pacientes. A partir del año 2016 y en adelante, en 35 pacientes, el inicio de tratamiento con interferones disminuyó a un 51,5%, mientras se incrementó con otras terapias como Fingolimod (25.7%), Rituximab (20%), y Cladribine (2,9%). (Ver figura 2)

Cambio del tratamiento de primera línea

Entre las causas de cambio de tratamiento, se analiza cada terapia por separado. En los pacientes que utilizaban corticoides, el 100% (6 pacientes) tuvo cambio de tratamiento, el 33.3% por fracaso terapéutico y el 66.7% por otros motivos. En los pacientes con Betaferon, el 7.7% (1 paciente) continuó con el tratamiento, el resto, es decir el 92.3% (12 pacientes) tuvieron un cambio en el tratamiento, 46.2% por fracaso terapéutico, 15.4% por retiro de medicación del país, 7.7% debido a efectos adversos, y 23.1% por otros motivos. En los pacientes con Avonex, 37% (17 pacientes) continuaron con el tratamiento, mientras que en el 63% (29 pacientes) se ha modificado el tratamiento, el 34.8% por fracaso terapéutico, 4.3% por efectos adversos, y 23.9% por otros motivos. En los pacientes con Rebif el 47.1% (24 pacientes) continuó con el tratamiento, mien-

tras que en el 52.9% (27 pacientes) se ha modificado el tratamiento, el 35.3% por fracaso terapéutico, 9.8% por efectos adversos, 2% por retiro de medicación del país, y el 5.9% por otros motivos. En cuanto a Fingolimod el 60% (9 pacientes) mantuvo el mismo tratamiento, mientras que en el 40% (6 pacientes) se había modificado el tratamiento, 20% por fracaso terapéutico y 20% por otros motivos. En los pacientes con Rituximab el 100% (7 pacientes) continúa con la terapia. Un paciente utilizó cladribine y no tuvo reacciones adversas o falla terapéutica. En un paciente que utilizó ciclofosfamida y uno con acetato de glatiramer, se modificó el tratamiento por fracaso terapéutico.

En resumen, de los 142 pacientes que han iniciado cualquiera de las terapias, el 41% (58 pacientes) mantienen la primera terapia, mientras que el 59% (84 pacientes) han tenido un cambio de terapia, principalmente asociado a fracaso terapéutico.

Segunda línea de tratamiento

Dentro de los 84 pacientes que tuvieron cambio de tratamiento a segunda línea, las terapias modificadoras de la enfermedad más utilizadas fueron: Fingolimod con el 28.92% (24 pacientes), Rebif con el 26.2% (22 pacientes), y Rituximab con el 17,9% (15 pacientes). En menor frecuencia fueron utilizados Avonex con el 6% (5 pacientes), Betaferon con el 3.6% (3 pacientes); y Mitoxantrone, Alentuzumab y Cladribine con el 1.2% con cada tratamiento (es decir 1 paciente). Es importante mencionar que el 14.3% (12 pacientes) no siguieron con ninguna otra terapia modificadora de la enfermedad. De los 84 pacientes que tenían una segunda línea de tratamiento, el 46.4% (39 pacientes) se mantuvo con la misma terapia, mientras que el 53.6% (45 pacientes) requirió un nuevo cambio de terapia modificadora de la enfermedad, el 31% de estos fue debido a falla terapéutica, 7.1% por efectos secundarios, y 15.5% por otras causas.

N=142

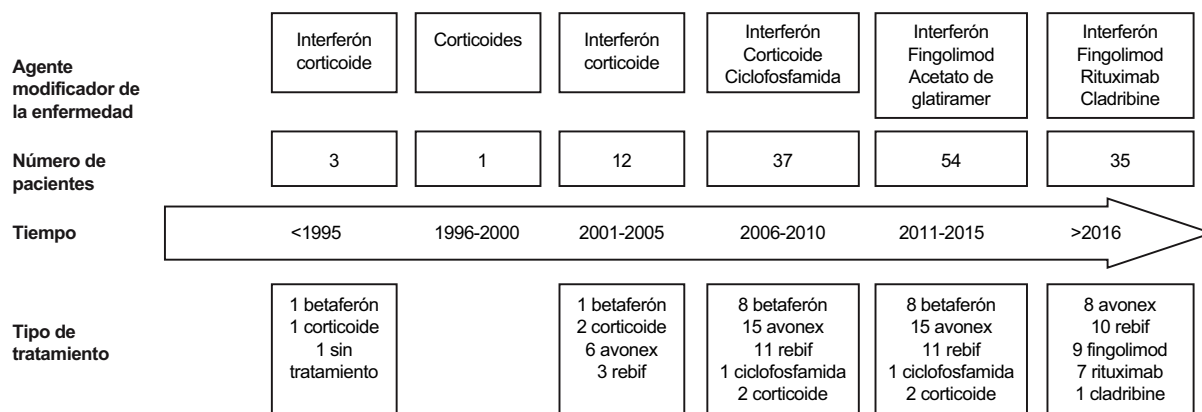


Figura 2. Línea de tiempo que demuestra la llegada de los agentes modificadores de la enfermedad y el número de pacientes que tuvo el acceso a dichos fármacos.

Tratamiento de tercera línea y cuarta línea

Dentro de los 45 pacientes que tuvieron cambio de tratamiento a tercera línea, las terapias modificadoras de la enfermedad más utilizadas fueron: Rituximab con el 30.4% (14 pacientes), Fingolimod con el 23.9% (11 pacientes), Rebif con el 17.4% (8 pacientes) y Ocrelizumab en el 8.7% (4 pacientes). En menor frecuencia fueron utilizados Alentuzumab con el 4.3% (2 pacientes); y Avonex, Teriflunamida y Mitoxantrone con el 2.2% cada uno (1 paciente con cada tratamiento). El 8.7%, es decir 4 pacientes, no aceptó ninguna otra terapia modificadora de la enfermedad. En esta sección es notable que las terapias de alta eficacia fueron utilizadas en cerca de una 70% como tercera línea de tratamiento. De los 45 pacientes que tenían una tercera línea de tratamiento, el 45.7% (21 pacientes) se mantuvo con la misma terapia, mientras que el 54.3% (25 pacientes) requirió un nuevo cambio de terapia modificadora de la enfermedad, el 23.9% de estos fue debido a falla terapéutica, 4.3% por efectos secundarios, y 26.1% por otras causas. Tres de los 25 pacientes suspendieron el tratamiento. Dentro de los 22 pacientes que tuvieron cambio de tratamiento a cuarta línea, las terapias modificadoras de la enfermedad más utilizadas fueron: Rituximab con el 45.5% (10 pacientes), Ocrelizumab en el 22.7% (5 pacientes), y Fingolimod con el 18.2% (4 pacientes). En menor frecuencia fueron utilizados: Avonex, Rebif, Teriflunamida con un 4.5% cada uno (1 paciente con cada tratamiento).

Último tratamiento

En los 142 pacientes, los 3 medicamentos más utilizados son en orden de frecuencia: Rituximab con un 30.3%, Rebif con 21.8%, Fingolimod con un 17.6%. Las terapias de alta eficacia utilizadas (Ocrelizumab, Alentuzumab, Cladribine, Rituximab off label) corresponden al 41.5%, y los interferones representan aún un 36% del total de tratamientos.

Discusión

El estudio fue realizado en un hospital de tercer nivel en Quito, incluyó la población de 142 pacientes, en la cual existe una predominancia femenina del 69.7%. Esta distribución de acuerdo al sexo es consistente con la literatura existente, que indica una mayor prevalencia de EM en mujeres, con una relación de 1.4 a 2.3:1.¹⁸ La proporción en este estudio refleja la tendencia global, destacando la necesidad de considerar las diferencias en sexo en la investigación y tratamiento de la EM.

El tiempo de inicio de tratamiento en EM en el estudio varió significativamente entre los diferentes medicamentos. Esta variabilidad está influenciada tanto por la disponibilidad de los fármacos a lo largo del tiempo, así como por la evolución de las estrategias terapéuticas para la EM. Este es el caso del Ecuador, ya que las primeras TME llegaron a las

instituciones públicas de tercer nivel del Ecuador en 2008; antes de esa fecha, pocos pacientes tenían acceso a las TME.⁸ Esta situación es comparable a la de otros países de Latinoamérica, donde se han reportado dificultades similares para acceder a las TME,¹⁹⁻²¹ como lo revelan encuestas realizadas a neurólogos de varios países.²²

Existe una diferencia considerable en el tiempo de inicio de tratamiento con las diferentes terapias, esto puede ser explicado por el acceso a los medicamentos y la mejora en el criterio de diagnóstico como es el caso de los interferones que tuvieron una gran variabilidad en el tiempo de inicio asociada a su introducción temprana como opción terapéutica mientras que otras terapias como Fingolimod y Rituximab están asociadas a valores de desviación estándar baja, que indica menor tiempo para el inicio del tratamiento y se puede explicar por la disponibilidad de estudios de imagen por resonancia magnética (IRM), la formación de neurólogos entrenados, y los cambios en los criterios diagnósticos, tal como se ha demostrado en otros estudios.²³ En Ecuador se han establecido además recomendaciones para el abordaje de la EM en el país, que favorecerán el diagnóstico y tratamiento temprano de estos pacientes²⁴ y que esperamos que el tiempo entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento mejoren.

La evolución de los tratamientos utilizados como primera línea a lo largo del tiempo, muestra una clara transición desde el uso de interferones, hacia la inclusión de nuevas TME, como Fingolimod y Rituximab. Los interferones, clasificados como terapias de moderada eficacia, han llevado en muchos casos a la necesidad de cambiar a otras TME con mayor eficacia.²⁵ Antes de 1995, en Ecuador las opciones de tratamiento eran limitadas, incluso eran utilizadas terapias que no modifican la enfermedad como el uso crónico de corticoides. La introducción de nuevos fármacos y su adopción creciente en los años siguientes, refleja el avance en el manejo de la EM. A partir del año 2011 se empezó a utilizar Fingolimod, un fármaco que demostró una eficacia superior a interferones en ensayos clínicos aleatorizados.²⁶ Desde el año 2016 se empezó a utilizar Rituximab (off label), si bien no se han realizado ensayos aleatorizados con Rituximab, existen estudios observacionales de la efectividad y seguridad de Rituximab, por ejemplo, se destaca un estudio observacional en el que se demuestra no inferioridad comparándolo con Ocrelizumab²⁷ y se puede considerar como una terapia útil en donde es difícil el acceso a TME.²⁷⁻²⁹ Además, existe una recomendación de la OMS para la introducción de Rituximab en la lista de medicamentos esenciales para el tratamiento de la EM.

Más de la mitad de los pacientes ha necesitado un cambio a una segunda línea de TME, sobre todo asociado a fracaso terapéutico. Esto subraya los desafíos que existen en el manejo de la EM. La introducción de medicamentos como Rituximab y Cladribine con tasas de continuación del

tratamiento del 100%, sugiere una mayor efectividad, seguridad y tolerabilidad en estos casos. En la segunda línea de tratamiento, las opciones más utilizadas fueron Fingolimod, Rebif y Rituximab, lo que destaca la dificultad para encontrar una terapia efectiva a largo plazo. Más del 50% requirió cambio a tercera línea, en la que Rituximab y Fingolimod fueron las opciones más utilizadas, subrayando su papel destacado en el manejo de la EM. El cambio a una cuarta línea de tratamiento también superó el 50%, con Rituximab como el medicamento más utilizado y que puede ser explicado por el acceso limitado a ocrelizumab por el alto costo.

Como se puede observar, existe una mayor proporción de uso de terapias de alta eficacia, debido a su asociación con una menor tasa de recaídas, una menor cantidad de lesiones en resonancia magnética y una menor discapacidad. La evidencia respalda el inicio de TME de alta eficacia desde el diagnóstico en pacientes con signos de mal pronóstico, para evitar la escalada de tratamientos.¹⁷ Esta evidencia respalda lo mencionado previamente y es que al utilizar terapias de modesto efecto terapéutico en el tiempo la mayoría de pacientes tendrán que migrar a otras terapias.

Este estudio presenta ciertas limitaciones, entre las cuales destacan su naturaleza retrospectiva y el hecho de haber sido realizado en un solo centro. Sin embargo, tiene importantes ventajas, siendo el primer estudio en Ecuador que documenta los períodos de tiempo entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento, así como la dinámica de uso de las TME en este contexto. Además, proporciona una base valiosa para futuras investigaciones multicéntricas que puedan expandir estos hallazgos, contribuyendo así al desarrollo de estrategias más eficaces y oportunas en el manejo de la EM en el país.

Referencias

- Bowen J, Mehta R, Pelletier C, Tian M, Noxon V, Johnson BH, et al. Treatment patterns among patients with multiple sclerosis initiating second-line disease-modifying therapy. *Adv Ther.* 2020;37(7):3163–77. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01367-1>
- Kořtuniuk A, Rosińczuk J. Adherence to disease-modifying therapies in patients with multiple sclerosis. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:1557–66. <https://doi.org/10.2147/PPA.S175095>
- Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet.* 2017;389(10076):1336–46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30959-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30959-X)
- Hunter SF. Overview and diagnosis of multiple sclerosis. *Am J Manag Care.* 2016;22(6 Suppl):s141–50. <https://www.ajmc.com/pubMed.php?pii=86667>
- Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, Nelson LM, Langer-Gould A, Marrie RA, et al. The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data. *Neurology.* 2019;92(10). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007035>
- Melcon MO, Melcon CM, Bartoloni L, Cristiano E, Duran JC, Grzesiuk AK, et al. Towards establishing MS prevalence in Latin America and the Caribbean. *Mult Scler.* 2012;19(2):145–52. <https://doi.org/10.1177/1352458512441985>
- Cristiano E, Rojas J, Romano M, Frider N, Machnicki G, Giunta D, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Mult Scler.* 2012;19(7):844–54. <https://doi.org/10.1177/1352458512462918>
- Correa-Díaz EP, Jácome-Sánchez EC, Herrán GET, Buestán Zumba ME, Altamirano-Brito MJ, Caiza-Zambrano F, et al. El Perfil Epidemiológico Y Clínico De La Esclerosis Múltiple En El Ecuador. *Revista Ecuatoriana De Neurología.* 2019;28(2):59–70.
- Correa-Díaz EP, Ortiz MA, Toral AM, Guillen F, Terán E, Ontaneda D, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Cuenca, Ecuador. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2019;5(4). <https://doi.org/10.1177/2055217319884952>
- Lublin FD, Coetzee T, Cohen JA, Marrie RA, Thompson AJ; International Advisory Committee on Clinical Trials in MS. The 2013 clinical course descriptors for multiple sclerosis: A clarification. *Neurology.* 2020;94(24):1088–92. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009636>
- Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One.* 2014;9(3):e90509. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090509>
- Kalincik T, Diouf I, Sharmin S, Malpas C, Spelman T, Horakova D, et al. Effect of disease-modifying therapy on disability in relapsing-remitting multiple sclerosis over 15 years. *Neurology.* 2021;96(5). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011242>
- Bonafede MM, Johnson BH, Wenten M, Watson C. Treatment patterns in disease-modifying therapy for patients with multiple sclerosis in the United States. *Clin Ther.* 2013;35(10):1501–12. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.07.330>
- Nicholas J, Ko JJ, Park Y, Navaratnam P, Friedman HS, Ernst FR, et al. Assessment of treatment patterns associated with injectable disease-modifying therapy among relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2017;3(1):2055217317696114. <https://doi.org/10.1177/2055217317696114>
- Giovannoni G, Marta M, Davis A, Turner B, Gnana-pavan S, Schmierer K. Switching patients at high risk of PML from natalizumab to another disease-modifying therapy. *Pract Neurol.* 2016;16(5):389–93. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001355>
- Washington F, Langdon D. Factors affecting adherence to disease-modifying therapies in multiple sclerosis: systematic review. *J Neurol.* 2021;269(4):1861–72. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10850-w>

17. Harding K, Williams O, Willis M, Hrastelj J, Rimmer A, Joseph F, et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2019;76(5):536–41. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.4905>
18. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology.* 2008;71(2):129–35. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000316802.35974.34>
19. Vásquez-Céspedes J, Carazo-Céspedes K, Fernández-Morales H, Moraga-López A, Valverde-Espinoza JA. Tratamiento de la esclerosis múltiple: situación a octubre del 2020 en los hospitales públicos de Costa Rica. *Neurol Argent.* 2024;16(1):1–8. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2023.10.002>
20. Rivera VM, Macías 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>
21. Rojas JI, Patrucco L, Pappolla A, Cristiano E. Improvement over previous decades in time of diagnosis but not in time of initiating DMD in MS patients in Argentina. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;52(103007):103007. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103007>
22. Rojas JI, 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):1081–6. <https://doi.org/10.1080/01616412.2021.1949686>
23. Marrodan M, Piedrabuena MA, Gaitan MI, Fiol MP, Ysraelit MC, Carnero Contentti E, et al. Performance of McDonald 2017 multiple sclerosis diagnostic criteria and evaluation of genetic ancestry in patients with a first demyelinating event in Argentina. *Mult Scler.* 2023;29(4–5):559–67. <https://doi.org/10.1177/13524585231157276>
24. Correa-Díaz EP, Acuña G, Arroyo-Ortega H, Barrera R, Di Capua D, Lóor Alcivar D, et al. Consenso de expertos para el tratamiento de los pacientes con Esclerosis Múltiple en Ecuador. *revecuatneurol.* 2024;33(2):34–44. <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol33200034>
25. Vicente Iturbe C, Ara Callizo JR, Huarte Lacunza R, Navarro Aznárez H, Serrano Mislata N, Rabanaque Hernández MJ. Discontinuation and long-term adherence to beta interferon therapy in patients with multiple sclerosis. *Farm Hosp.* 2011;36(2):77–83. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.12.006>
26. Khatri BO, Pelletier J, Kappos L, Hartung H-P, Comi G, Barkhof F, et al. Effect of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod vs. interferon β -1a intramuscular: Subgroup analyses of the Trial Assessing Injectable Interferon vs. Fingolimod Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS). *Mult Scler Relat Disord.* 2013;3(3):355–63. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2013.11.006>
27. Roos I, Hughes S, McDonnell G, Malpas CB, Sharmin S, Boz C, et al. Rituximab vs ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2023;80(8):789–97. <https://doi.org/10.1001/jama-neurol.2023.1625>
28. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008;358(7):676–88. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706383>
29. Alping P, Frisell T, Novakova L, Islam-Jakobsson P, Salzer J, Björck A, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 2016;79(6):950–8. <https://doi.org/10.1002/ana.24651>