

Fallo terapéutico en esclerosis múltiple remitente-recurrente: definición y algoritmo para su manejo, un consenso de expertos

Jimena García¹, Lina Gómez¹, Carlos Alberto Navas Cardozo², María Isabel Zuluaga Rodas³, Adriana Casallas Vanegas⁴, Simón Cárdenas-Robledo^{5, 6}, Jairo Alonso Quiñones Bautista⁷, Jahir Miranda Acuña⁸, Marco Aurelio Reyes Guerrero⁸, César Augusto Franco Ruiz⁹, Jorge Andrés Jiménez Arango¹⁰, Paola Andrea Ortiz Salas^{3, 11, 12}

Resumen

Introducción: la esclerosis múltiple es una enfermedad crónica, neurodegenerativa y autoinmune del sistema nervioso central. En Colombia, se considera como la enfermedad huérfana-rara más común, con 3224 casos reportados entre los años 2016 y 2021. El tratamiento se basa en una variedad de terapias modificadoras de la enfermedad que busca reducir las recaídas, disminuir la actividad en imágenes y retrasar la progresión de la discapacidad; sin embargo, el manejo clínico presenta desafíos debido a la falta de definiciones claras sobre el fallo de las terapias modificadoras y la falta de guías claras para el cambio de tratamiento.

Objetivo: elaborar una definición de fallo terapéutico y diseñar un algoritmo para su manejo en pacientes con esclerosis múltiple recurrente en Colombia.

Materiales y métodos: se llevó a cabo un consenso de expertos mediante la metodología Delphi en dos rondas virtuales con diez expertos. Además, se hizo una revisión de la literatura para obtener información destinada al diseño de la definición y al algoritmo del fallo terapéutico.

Resultados: se elaboró una definición de fallo terapéutico compuesta por una introducción y la descripción de las variables clínicas que se utilizarán para determinar si un paciente presenta fallo terapéutico, y también se diseñó un algoritmo con una estrategia de optimización terapéutica, considerando las necesidades individuales de cada paciente según la definición diseñada previamente.

Conclusiones: se desarrolló una definición y un algoritmo de manejo específico para Colombia basados en evidencia, experiencia clínica y recomendaciones de expertos. Estas herramientas facilitarán la toma de decisiones, el seguimiento y la eficiencia de los tratamientos, y se actualizarán periódicamente para reflejar avances científicos y mejores prácticas.

Palabras clave: esclerosis múltiple recurrente-remitente, cambio de tratamiento, consenso, Colombia, toma de decisiones, eficiencia.

Therapeutic failure in relapsing-remitting multiple sclerosis: Definition and algorithm for management, an expert consensus

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis is a chronic neurodegenerative and autoimmune disease of the central nervous system. In Colombia, is the most common rare-orphan disease, with 3,224 reported cases between 2016 and 2021. The treatment is based on a variety of disease-modifying therapies aimed at reducing relapses, decreasing imaging activity, and delaying the progression of disability. However, clinical management presents challenges due to the lack of clear definitions of disease-modifying therapy failure and the absence of explicit guidelines for treatment changes.

Objective: Develop a definition of therapeutic failure and design an algorithm for management of therapeutic failure in patients with relapsing multiple sclerosis in Colombia

Materials and methods: An expert consensus was carried out using the Delphi methodology in two virtual rounds with 10 experts. A literature review was conducted to gather information for designing the definition and therapeutic failure algorithm.

Results: A definition of therapeutic failure was elaborated, including an introduction and the description of clinical variables used to determine if a patient is experiencing therapeutic failure. An algorithm was developed with a therapeutic optimization strategy considering the individual needs of each patient based on the previously designed definition.

Conclusions: A definition and a specific management algorithm for Colombia were developed based on evidence, clinical experience, and expert recommendations. These tools will improve decision-making, follow-up, and treatment efficiency and will be updated periodically to reflect scientific advances and best practices.

Keywords: Relapsing-remitting multiple sclerosis, Treatment change, Consensus, Colombia, Decision-making, Efficiency.

- 1 Departamento de Medicina Basada en la Evidencia, NeuroEconomix, Bogotá D. C., Colombia
- 2 Clínica Universitaria Colombia, Bogotá D. C., Colombia
- 3 Mediacarte, Medellín, Colombia
- 4 Centro de Esclerosis Múltiple, Cayre IPS, Bogotá D. C., Colombia
- 5 Centro de Esclerosis Múltiple, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá D. C., Colombia
- 6 Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. C., Colombia
- 7 Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia
- 8 Hospital Militar Central, Bogotá D. C., Colombia
- 9 Fundación Instituto Neurológico de Colombia, Bogotá D. C., Colombia
- 10 Neuroclínica, Medellín, Colombia
- 11 Fundación Cardioinfantil, Bogotá D. C., Colombia
- 12 Grupo NeUros, Universidad del Rosario, Bogotá D. C., Colombia

Correspondencia/Correspondence:

Leidy Jimena García, carrera 21A #124-55, oficina 407, NeuroEconomix, Bogotá D. C., Colombia.
Correo-e: lgarcia@neuroeconomix.com

Historia del artículo/Article info

Recibido/Received: 16 de mayo, 2024
Revisado/Revised: 30 de octubre, 2024
Aceptado/Accepted: 9 de diciembre, 2024
Publicado/Published online: 18 de febrero, 2025

Citation/Citación: García J, Gómez L, Navas Cardozo CA, Zuluaga Rodas MI, Casallas Vanegas A, Cárdenas-Robledo S, et al. Fallo terapéutico en esclerosis múltiple remitente-recurrente: definición y algoritmo para su manejo, un consenso de expertos. Acta Neurol Colomb. 2025;41(1):e1862. <https://doi.org/10.22379/anc.v41i1.1862>



Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica inflamatoria, autoinmune y neurodegenerativa del sistema nervioso central, que se caracteriza por episodios de déficit neurológico focal de inicio agudo-subagudo con recuperación variable (recaídas), alternados con periodos de estabilidad, durante los cuales puede haber fluctuación de síntomas e incluso deterioro lentamente progresivo; estas características varían ampliamente de un individuo a otro (1–4).

Se estima que aproximadamente 2,8 millones de personas viven con EM en todo el mundo (5), con prevalencia muy variada a nivel mundial, siendo más alta en América del Norte y Europa, superando los 100 casos por cada 100 000 habitantes, y más baja en regiones ecuatoriales, con una prevalencia en América del Sur de 5,2 casos por cada 100 000 habitantes (6–7).

En Colombia, según el boletín epidemiológico de la semana 24 del año 2021, se reportaron 3224 casos de EM entre el 2016 y el 2021, ubicándola como la enfermedad huérfana-rara más frecuente en el país (8); por otro parte, en el estudio epidemiológico de Jimenez-Perez et al. (9), publicado en el año 2015, los autores indicaron que entre 2009 y el 2013 fueron atendidas un total de 3462 personas con diagnóstico de EM.

En la EM se han descrito fenotipos clínicos o cursos de la enfermedad que se caracterizan por su actividad y progresión: síndrome clínicamente aislado (CIS, según sus siglas en inglés —el primer episodio desmielinizante—), EM remitente-recurrente (EMRR) y EM primaria progresiva (EMPP —deterioro neurológico progresivo desde el inicio—) y EM secundaria progresiva (EMSP —deterioro neurológico progresivo después de haber cursado con una fase de recurrencias-remitencias—) (10). En personas en quienes se realiza una resonancia magnética (RM) cerebral por indicaciones diferentes a la sospecha de enfermedad desmielinizante y en las que se encuentran lesiones sugestivas de enfermedad desmielinizante, se habla de un síndrome radiológicamente aislado (RIS, según sus siglas en inglés) (7, 11–12).

La EMRR se caracteriza por episodios de empeoramiento agudo de la función neurológica, seguidos de una recuperación total o parcial, sin progresión aparente de la enfermedad en los periodos entre recaídas, y puede clasificarse como activa si el paciente en el último año ha presentado recaídas, nuevas lesiones

en RM y un rápido deterioro de la discapacidad, o no activa, frente a inactividad de la enfermedad. Las recaídas pueden resultar en déficits residuales en la mitad de los casos, lo que conduce a un deterioro progresivo del paciente (13–16).

Existen criterios para diagnosticar la EM que son revisados y ajustados periódicamente por expertos clínicos, tales como los propuestos por McDonald et al. (17), que se basan en la determinación de la presencia de lesiones desmielinizantes en diferentes topografías típicas de EM (diseminación en espacio) y en diferentes momentos (diseminación en tiempo), sea por la observación clínica o por hallazgos radiológicos (18).

El tratamiento de la EM se basa en terapias modificadoras de la enfermedad (TME), que buscan reducir el riesgo de recaídas, disminuir la actividad de la enfermedad medida en RM y retrasar la progresión de la discapacidad a largo plazo (3, 19). Para el seguimiento, se requieren evaluaciones neurológicas y radiológicas periódicas, así como ajustes ocasionales en el tratamiento, según la evolución del paciente (20). A pesar de contar con varias opciones de TME, aún persisten desafíos en el manejo de la enfermedad, ya que pueden presentarse recaídas, nuevas lesiones en RM y empeoramiento de la discapacidad bajo cualquier tratamiento. Es por esto que decidir si el tratamiento es adecuado o si es necesario cambiarlo puede ser un desafío (4, 21). Además, aunque existen diferentes enfoques de manejo, no se dispone de recomendaciones o guías que permitan dirigir las decisiones sobre el mejor procedimiento para cambiar de TME (20). Por esta razón, el objetivo de este estudio es desarrollar una definición estándar para fallo terapéutico y algunas definiciones clínicas que ayuden a estandarizar y guiar el diseño de un algoritmo para el manejo de fallo terapéutico en pacientes con EMRR en Colombia.

Metodología

Este estudio se desarrolló en tres fases: 1) una revisión sistemática de la literatura, 2) una búsqueda dirigida y 3) un proceso Delphi modificado para lograr el consenso de expertos.

Fase 1

Se realizó una revisión sistemática de la literatura (RSL) para identificar los beneficios clínicos de las

TME de alta eficacia, y se realizó una comparación con los tratamientos de moderada y baja eficacia, en términos de desenlaces relacionados con el fallo terapéutico, tales como: tasa anualizada de recaídas, nuevas lesiones en T2 o aumento de estas, lesiones captantes de gadolinio (Gd) en T1, cambios en la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS, según sus siglas en inglés), progresión confirmada de la discapacidad a las 12 y 24 semanas, y no evidencia de actividad de la enfermedad medido en tres parámetros (NEDA-3: ausencia de recaídas, sin actividad en imágenes de resonancia y sin progresión de la discapacidad). El protocolo de la RSL fue publicado el 04 de agosto de 2022 (https://www.neuroeconomy.com/wp-content/uploads/2022/08/Protocolo_fracaso-terapeutico-TME_EMRR_V1_29072022.pdf).

De manera breve, se llevaron a cabo dos búsquedas sistemáticas en múltiples bases de datos, incluyendo las bases de RSL y los resúmenes de Cochrane Library, Lilacs, Epistemonikos y Google Scholar. La primera búsqueda se centró en estudios secundarios, mientras que la segunda se enfocó en estudios primarios que reportaran resultados para los desenlaces que no estaban disponibles en los estudios secundarios. Posteriormente, los datos extraídos fueron resumidos de manera descriptiva y los resultados para cada desenlace de interés fueron presentados al panel de expertos de manera detallada, considerando aspectos de calidad de la evidencia. El informe completo de resultados fue también compartido con los expertos.

Fase 2

Se realizó una búsqueda sistemática y dirigida para abordar los ejes temáticos propuestos:

1. Definición de fallo terapéutico.
2. Algoritmos de fallo terapéutico.

Un metodólogo experto realizó una búsqueda en Medline, Embase y Lilacs e hizo búsquedas complementarias en National Guideline Clearinghouse, CISMef, National Electronic Library for Health, CMA Infobase, Canadian Medical Association y GuíaSalud, haciendo uso de los términos "multiple sclerosis", "multiple sclerosis, relapsing-remitting", "disease modifying therapy", "consensus", "delphi study", "evidence based medicine", "practice guideline" y "recommendation". Los resultados de cada

base de datos fueron importados e integrados en Mendeley® para eliminar los registros duplicados y, luego, fueron importados a Rayyan® para realizar el proceso de selección. La tamización de referencias por título y resumen se llevó a cabo por un experto metodólogo y la evaluación en texto completo por dos expertos. La extracción de la información se realizó de manera pareada y la información se resumió de manera cualitativa. El informe de resultados fue compartido con el panel de expertos y presentado mediante tablas y gráficas de resumen.

Fase 3

Conformación del grupo desarrollador

Mediante un proceso de convocatoria directa, se invitó a participar a diez expertos clínicos, profesionales reconocidos con experiencia y conocimiento en el manejo de la EMRR en el país. Adicionalmente, hicieron parte del grupo desarrollador los metodólogos responsables de las actividades realizadas en las fases 1 y 2.

Definición de fallo terapéutico y del algoritmo de manejo del fallo terapéutico

Los expertos recibieron la documentación con los resultados de la RSL (fase 1) y de la búsqueda dirigida para cada uno de los ejes temáticos (fase 2), esta última dividida en: información para diseñar una definición o adaptar una definición de fallo terapéutico e información para diseñar o adaptar un algoritmo de fallo terapéutico. Adicionalmente, y con el objetivo de generar conceptos antes de la reunión grupal, se diseñó y envió una encuesta virtual dividida en los dos ejes temáticos, para lo cual el grupo de metodólogos seleccionó cinco definiciones que cumplieran con la información de los paraclínicos, manejo clínico y dieran la mayor información para el desarrollo de la definición. Para el algoritmo de fallo terapéutico, se seleccionaron cinco diagramas de la evidencia revisada y se diseñó uno propio a partir de la información recopilada y sintetizada durante el proceso (figura 1).

Metodología de votación durante todo el panel:

durante el proceso se implementaron varias metodologías de votación, de acuerdo con la necesidad identificada en la conclusión. Inicialmente, se utilizó el método de decisión colectiva de la regla de Borda

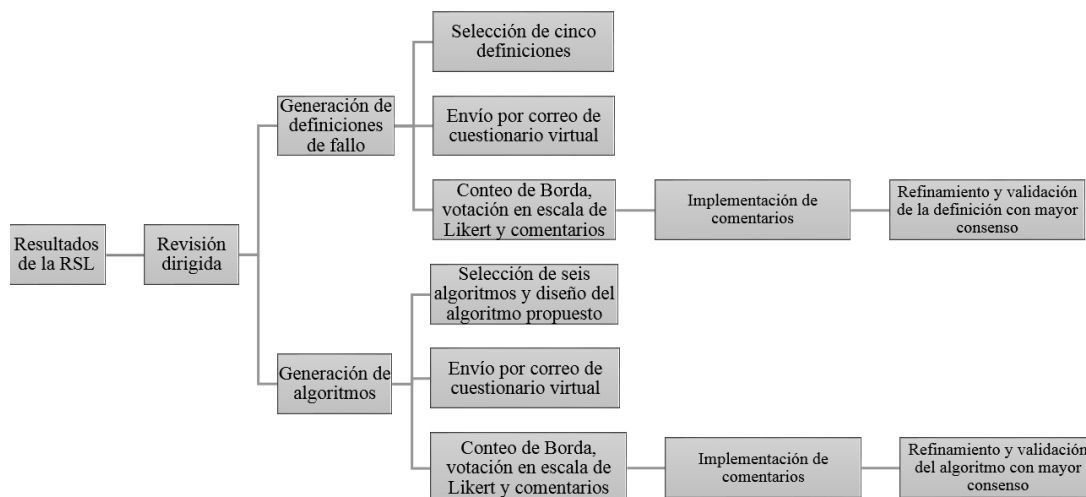


Figura 1. Metodología del consenso para la selección de la definición y el algoritmo de fallo terapéutico a refinar y validar

Fuente: elaboración propia.

(22), para establecer el orden de preferencia de los expertos en cuanto a las definiciones y los algoritmos. En este método, cada votante asignaba un punto a su definición/algoritmo preferido, dos puntos a su segunda definición/algoritmo preferido, y así sucesivamente. Al finalizar, se sumaron los puntos de cada opción, generando una lista descendente que comenzaba con la opción con la menor cantidad de puntos y terminaba con la opción con la mayor cantidad de puntos. La opción que quedó al final de la lista, por tanto, fue la preferida por los expertos, al haber recibido en promedio las mayores preferencias.

Posteriormente, cada experto analizó y calificó el grado de acuerdo con la definición/algoritmo definido de forma individual, mediante escala de Likert de nueve puntos, siendo uno (1) "Totalmente en desacuerdo" y nueve (9) "Totalmente de acuerdo". Las votaciones se realizaron mediante formularios en Google Forms® para cada una de las evaluaciones preliminares, donde cada votante emitió su voto de manera independiente y anonimizada. Los resultados se interpretaron de la siguiente manera: si para cada lineamiento se obtenían puntajes entre 7 y 9 de más del 80% de los expertos o una mediana entre 7 y 9, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) entre 7 y 9, se aprobaba el lineamiento; si se obtenían puntajes entre 1 y 3 de más del 80% de los expertos o una mediana entre 1 y 3 con IC 95%, entre 1 y 3, no se aprobaba el lineamiento. En los casos

en que no se alcanzó alguna de las dos condiciones anteriores, se permitió una nueva discusión entre los expertos y se replanteó la nueva definición/algoritmo, evaluando los puntos críticos y realizando nueva votación.

El consenso de expertos se desarrolló con la participación de todos los integrantes en modalidad virtual.

Resultados

Fase 1: resultados de la RSL

La RSL incluyó 19 estudios (23–41) que evaluaron desenlaces como la ARR (Annualized Relapse Rate o Tasa anualizada de recaídas), la progresión de discapacidad, cambios en la escala de EDSS, NEDA-3 y lesiones en T2 y T1Gd+. De manera general, se encontró que las TME de alta eficacia, como ocrelizumab, alemtuzumab, natalizumab y ofatumumab, presentaron mejores resultados en la reducción de recaídas y progresión de discapacidad en EMRR a corto plazo; donde ocrelizumab y alemtuzumab fueron efectivos para reducir nuevas lesiones en T2; ocrelizumab, alemtuzumab, fingolimod y natalizumab disminuyeron las lesiones captantes de Gd; alemtuzumab y natalizumab presentaron una mejoría en la escala de EDSS y las TME de alta eficacia, en general, fueron más efectivas para alcanzar el estado de NEDA-3.

Fase 2: búsqueda dirigida de la literatura

La búsqueda sistemática permitió identificar 185 referencias después de remover duplicados, seleccionando 53 de ellas para revisión en texto completo, de las cuales 41 fueron excluidas por no cumplir con los criterios de inclusión, dejando un total de 12 estudios incluidos. En la búsqueda complementaria, y después de remover duplicados, fueron revisados en texto completo 27 publicaciones, excluyendo 19 por no dar respuesta a la pregunta de investigación e incluyendo un total de 8 publicaciones, para un total de 20 estudios incluidos como fundamentación para el panel. El proceso de selección de los artículos se resumió mediante un diagrama Prisma (figura 2).

Fase 3: panel Delphi

Síntesis de la evidencia

Los resultados de la información analizada en el consenso por el grupo de expertos se basó en los resultados de la RSL previa y las 20 publicaciones que se incluyeron de la búsqueda dirigida, como se observa en la [tabla 1](#).

Definición de fallo terapéutico

Durante la reunión con el panel de expertos, se revisaron todas las votaciones y comentarios, y se pudo evidenciar que la definición de Cristiano et al. (55)

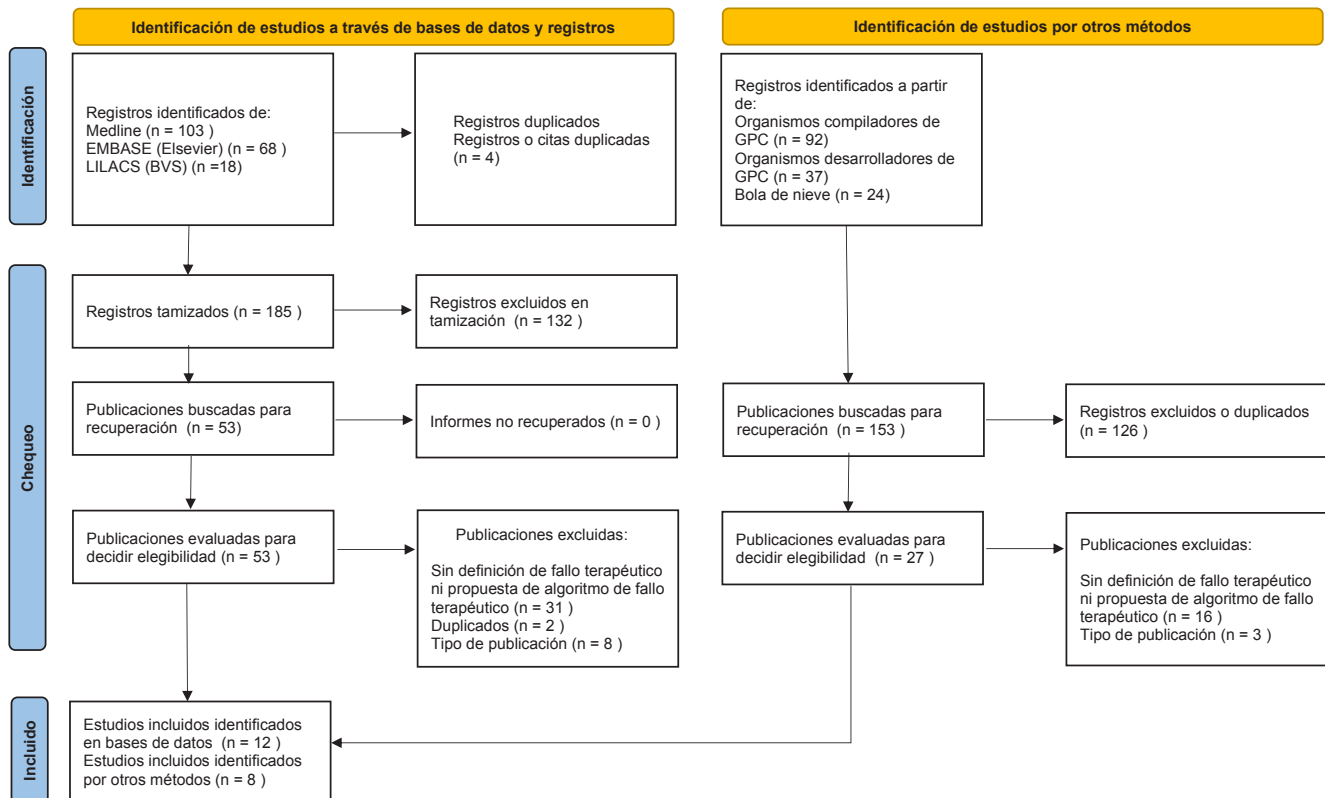


Figura 2. Diagrama de flujo: búsqueda, tamización y selección de evidencia

Fuente: elaboración propia.

Tabla 1. Desenlaces evaluados por los estudios incluidos en la revisión

Autor	Título	Año	Diseño	Algoritmo	Fallo
Brieva et al. (20)	Disease modifying therapy switching in relapsing multiple sclerosis: A Delphi consensus of the demyelinating expert group of the Spanish society of neurology.	2022	Consenso método Delphi modificado	Sí	Sí
Skromne-Eisenberg et al. (42)	Clinical practice patterns in multiple sclerosis management: Mexican consensus recommendations.	2021	Método Delphi modificado	Sí	Sí
Piena et al. (21)	Modified Delphi study of decision-making around treatment sequencing in relapsing-remitting multiple sclerosis.	2020	Método Delphi modificado	Sí	No
Alroughani et al. (43)	Expert consensus from the Arabian Gulf on selecting disease-modifying treatment for people with multiple sclerosis according to disease activity.	2020	Consenso de expertos	No	Sí
Alroughani et al. (44)	Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis in Kuwait.	2016	Consenso de expertos	Sí	Sí
Karussis et al. (45)	A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting.	2006	Consenso de expertos	Sí	Sí
Bigaut et al. (46)	How to switch disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Guidelines from the French Multiple Sclerosis Society (SFSEP).	2021	Consenso de expertos	Sí	No
Finkelsztejn et al. (47)	Latin American algorithm for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis using disease-modifying agents.	2019	Consenso de expertos	Sí	No
Carlos et al. (48)	Consenso Mexicano para la Esclerosis Múltiple. Guía diagnóstica y terapéutica.	2007	Consenso de expertos	Sí	Sí
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (49)	GCP Algoritmo México.	2010	Guía	Sí	Sí
Fazekas et al. (50)	How does fingolimod (Gilenya®) fit in the treatment algorithm for highly active relapsing-remitting multiple sclerosis?	2013	Consenso de expertos	Sí	No
Yamout et al. (51)	Consensus Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: 2019 revisions to The MENACTRIMS Guidelines.	2020	Consenso de expertos	Sí	No
Yamout et al. (52)	Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: the Middle East North Africa Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis (MENACTRIMS)	2015	Consenso de expertos	Sí	No
NHS England (53)	Treatment Algorithm for Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies	2018	Consenso de expertos	Sí	Sí
Montalban et al. (54)	ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis	2018	Guía	Sí	No
Cristiano et al. (55)	Argentinean recommendations on the identification of treatment failure in relapsing remitting multiple sclerosis patients	2018	Consenso de expertos	No	Sí

Tabla 1. Desenlaces evaluados por los estudios incluidos en la revisión

Autor	Título	Año	Diseño	Algoritmo	Fallo
Vermersch et al. (3)	Expert opinion: Criteria for second-line treatment failure in patients with multiple sclerosis	2019	Consenso de expertos	Sí	Sí
Vizcarra et al. (56)	Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Esclerosis Múltiple en Adultos.	2019	Guía	Sí	Sí
Correale et al. (57)	Management of relapsing-remitting multiple sclerosis in Latin America: Practical recommendations for treatment optimization	2014	Consenso de expertos	Sí	Sí
Freedman et al. (58)	Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations	2020	Consenso de expertos	Sí	Sí

Fuente: elaboración propia.

obtuvo un fuerte acuerdo, ya que más del 80% de los participantes puntuaron entre 7 y 9, lo que resultó en una mediana de 8 con un IC 95% entre 8 y 9. Por lo tanto, esta definición se consideró la más adecuada y se sometió a un refinamiento y modificación en función de la información recopilada, la experiencia clínica y la experticia de los miembros del panel (figura 3).

Los expertos enfatizaron la importancia de una definición simple y práctica para detectar el fallo terapéutico de manera temprana y tener un impacto amplio. Además, sugirieron establecer un proceso estandarizado para el uso de la RM y contar con una RM basal, permitiendo múltiples líneas de base a lo largo del tiempo.

En cuanto a los desenlaces a considerar, se recomendó utilizar aquellos respaldados por una sólida base de evidencia y acuerdo internacional, destacando la importancia de no descuidar otras variables, como la progresión independiente de la actividad de recaída (PIRA, según sus siglas en inglés) en la evaluación del paciente (4).

En la determinación del fallo terapéutico también se discutió la aplicación de los criterios de NEDA-3, considerando que idealmente se debería utilizar este enfoque, ya que sus tres componentes están directamente relacionados con la discapacidad del paciente; sin embargo, reconocieron que mantener el criterio NEDA-3 a largo plazo podría ser insostenible, ya que podría llevar a cambios frecuentes de medicación, tratando de mantener una actividad de la enfermedad completamente controlada. Por ello, se prefirió un enfoque más flexible, que permita una

evaluación individualizada del progreso del paciente y que contemple la viabilidad de una estrategia terapéutica sostenida en el tiempo.

Definición de fallo terapéutico en pacientes con EMRR, diseñada por el panel de expertos: antes de considerar que una TME ha fallado en pacientes con EMRR, es esencial evaluar la adherencia adecuada al tratamiento, teniendo en cuenta la vía de administración y el tiempo mínimo necesario para alcanzar el efecto clínico completo; esto ayuda a evitar cambios prematuros en la TME. Cabe destacar que la evaluación del tratamiento debe llevarse a cabo después de que el fármaco haya alcanzado su efecto clínico completo. Este periodo puede variar según el tipo de terapia utilizada (tabla 2); no obstante, es fundamental tener en cuenta que el tiempo mínimo para observar la respuesta al tratamiento puede diferir entre individuos. Este enfoque busca optimizar la eficacia del tratamiento y evitar decisiones precipitadas sobre cambios terapéuticos.

Se debe aplicar un protocolo estandarizado de RM al momento del diagnóstico y seguimiento a los pacientes con EMRR y se recomienda tomar una RM basal a los seis meses del comienzo de la nueva TME, y posteriormente debe hacerse seguimiento imagenológico cada 12 meses después de la de RM basal o antes si hay evidencia de actividad de la enfermedad.

Para determinar que existe la evidencia de falla al tratamiento, es importante evaluar los siguientes aspectos: las recaídas, la actividad de RM y el cambio de la EDSS, para lo cual se definieron los siguientes criterios:

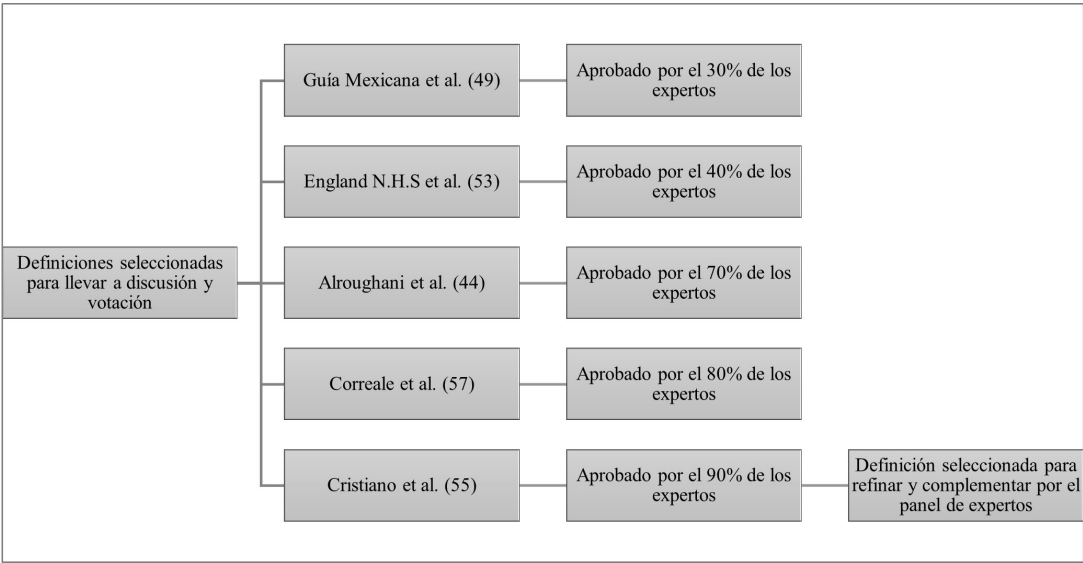


Figura 3. Votación y selección de la definición a refinar

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Tiempo mínimo para lograr el efecto clínico completo

TME	Tiempo para hacer efecto
• Natalizumab	• 1 mes
• INF-beta	
• Teriflunomida	
• Dimetil fumarato	
• Fingolimod	
• Ocrelizumab	• 3 meses
• Ofatumumab	
• Acetato de glatirámero	• 6 meses
• Cladribina	Se requiere un curso de dos años para obtener el máximo efecto clínico (beneficio informado en ensayos fundamentales después de la dosificación del año 2, con evaluación de RM para volver a establecer la línea de base en el mes 18)
• Alemtuzumab	

Fuente: adaptado de (58).

- **Recaídas:** la presencia de ≥ 1 recaídas, una vez establecida la acción terapéutica del medicamento en pacientes que presentan un correcto cumplimiento de la terapia.
- **Actividad de RM:** la presencia de ≥ 2 lesiones T2 nuevas o agrandadas o ≥ 1 lesiones captantes de gadolinio en pacientes que presentan un correcto cumplimiento, tras mínimo 6–9 meses después del comienzo de la TME.
- **Discapacidad:** el aumento confirmado a 6 meses del EDSS en 1,5 puntos con puntaje basal de 0 en ≥ 1 puntos con puntaje basal entre 1,0 y 5,0, y en $\geq 0,5$ puntos para aquellos con puntaje basal $\geq 5,5$, en pacientes que presentan un correcto cumplimiento tras mínimo 6–9 meses después del inicio de la TME.

Se define fallo terapéutico cuando el paciente con EMRR, que presenta un correcto cumplimiento una vez establecida la acción terapéutica, cumple con al menos dos de los tres criterios descritos anteriormente después del inicio de la TME; sin embargo, si se presenta al menos uno de los criterios descritos

anteriormente, se debe intensificar la vigilancia aumentando la frecuencia de revisión clínica e imagenológica.

Aunque esta definición establece un marco general, es fundamental considerar las particularidades de cada caso. Por lo tanto, esta definición no será aplicable cuando no se pueda evaluar adecuadamente alguno de los tres criterios (recaídas, actividad de resonancia magnética y discapacidad) o cuando no se haya cumplido el tiempo mínimo necesario para observar el efecto clínico completo del tratamiento. Estas excepciones refuerzan la importancia de individualizar la evaluación en función de las condiciones específicas de cada paciente.

Diseño del algoritmo de manejo de fallo terapéutico

En general, ninguno de los algoritmos presentados logró obtener un consenso entre los expertos utilizando la escala de Likert, sin embargo, según el conteo de Borda (figura 4), el algoritmo propuesto por el grupo de metodólogos obtuvo la mayor preferencia por parte de los expertos, por lo que fue seleccionado para su validación y refinamiento durante las reuniones del panel.

Algoritmo de manejo de fallo terapéutico en pacientes con EMRR diseñado por el panel de expertos: el

algoritmo propuesto tiene en cuenta aspectos ampliamente discutidos y considerados críticos por los expertos, tales como:

1. Se debe considerar la transición entre los diferentes tratamientos.
2. Es importante determinar si el fallo terapéutico se produce con un tratamiento de baja, moderada o alta eficacia.
3. Se debe buscar siempre cambiar a un tratamiento con un mecanismo de acción diferente y de mayor eficacia.

Lo anterior, con el fin de asegurar una toma de decisiones basada en la respuesta del paciente a los tratamientos previos y garantizar la búsqueda continua de opciones terapéuticas más efectivas para su condición.

Es fundamental destacar que la aplicación del algoritmo (figura 5) debe ir siempre acompañada de la definición previamente descrita de fallo terapéutico, de modo que se asegure que el uso del algoritmo esté respaldado por criterios definidos y se eviten interpretaciones ambiguas o subjetivas al momento de evaluar los resultados terapéuticos. Es importante tener en cuenta que el algoritmo solo describe terapias aprobadas en Colombia y con indicación para pacientes con EMRR. El algoritmo se aprobó con el 90% de los votos del panel entre 7 y 9.

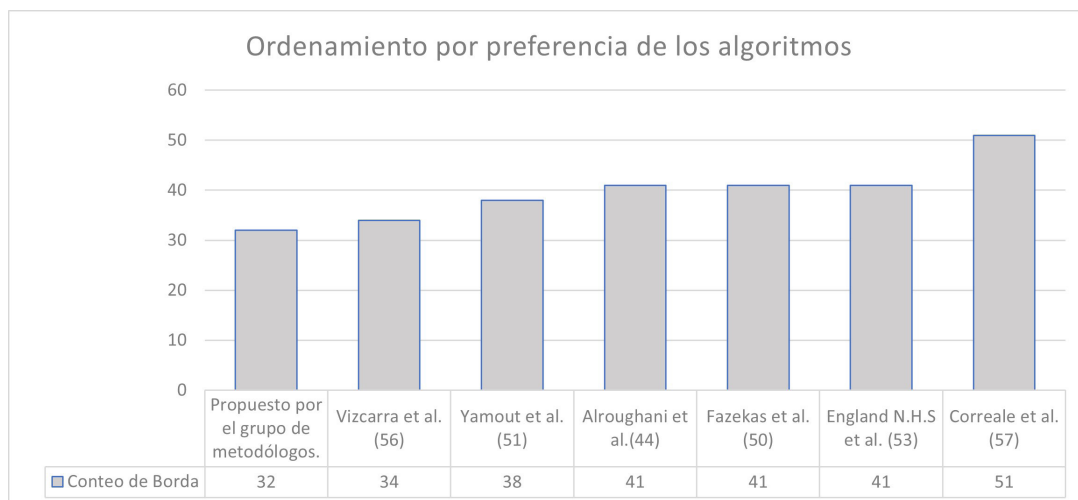


Figura 4. Ordenamiento de los algoritmos por preferencia de los expertos

Fuente: elaboración propia.

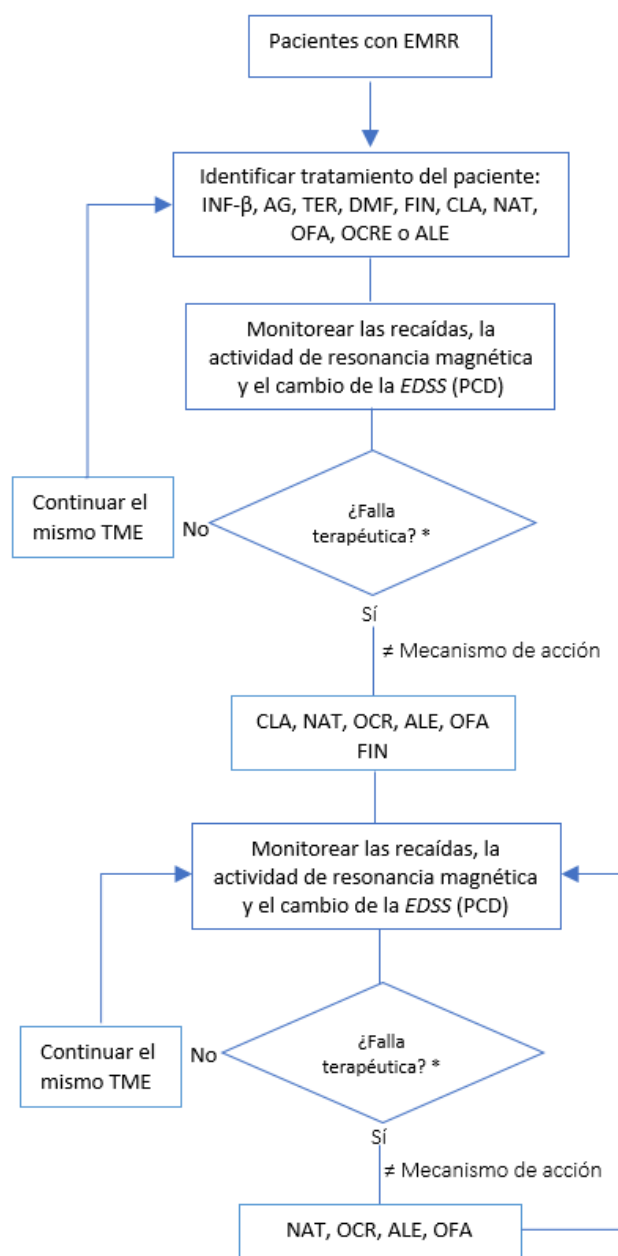


Figura 5. Algoritmo seleccionado con la implementación de los comentarios del primer formulario

Nota: EMRR: esclerosis múltiple remitente-recurrente; INF-β: interferón beta; AG: acetato de glatirámico; TER: teriflunomida; DMF: dimetil fumarato; FIN: fingolimod; CLA: cladribina; NAT: natalizumab; OFA: ofatumumab; OCRE: ocrelizumab; ALE: alemtuzumab; EDSS: escala ampliada del estado de discapacidad; PCD: progresión confirmada de la discapacidad; TME: terapia modificadora de la enfermedad; FIN: Fingolimod.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Los profesionales de la salud se enfrentan al desafío de considerar los diferentes mecanismos de acción de las TME y evaluar el perfil de riesgo-beneficio para cada paciente; sin embargo, al mismo tiempo, también deben ser conscientes de que la elección de una terapia particular puede influir en las opciones de tratamiento futuras (20–21, 58) y existen riesgos de manejar inadecuadamente la EMRR, caer en inercia terapéutica o no optimizar la terapia a lo largo del curso de la enfermedad, significando la acumulación progresiva de discapacidad, una mala calidad de vida y una mortalidad temprana, como lo comentó Freedman et al. (58) en las recomendaciones del grupo canadiense.

Como respuesta a estas necesidades, se consideró de suma importancia establecer una definición de fallo terapéutico en EMRR y diseñar un algoritmo para su manejo terapéutico, que proporcione pautas para los médicos neurólogos al momento de evaluar la respuesta de un paciente a un determinado tratamiento.

El proceso dirigido y exhaustivo de búsqueda realizado tuvo, entre otras necesidades, la intención de recopilar información que sirviera como referencia y orientación en el contexto colombiano, sin embargo, no se encontraron desarrollos similares en Colombia que aborden específicamente estos objetivos de búsqueda. Este hallazgo resalta la necesidad de continuar investigando y evaluando las mejores prácticas y enfoques internacionales para adaptarlos y aplicarlos en el contexto colombiano, con el objetivo de mejorar el manejo de la EMRR y el tratamiento del fallo terapéutico.

El algoritmo propuesto para el contexto colombiano presenta similitudes y diferencias con otros consensos internacionales (3, 21, 42, 44–48, 50–54, 56–58). A lo largo de su diseño, se identificó que, a través de la progresión de la patología, será necesario administrar sucesivos TME para controlar la enfermedad y mitigar el deterioro de la discapacidad. En vista de esto, se tomó la decisión de adoptar un enfoque terapéutico optimizado, recomendando una terapia de mayor eficacia y con un mecanismo de acción diferente para aquellos pacientes que cumplan con los criterios de fallo terapéutico (4, 59). Este enfoque es respaldado por el consenso de expertos de diversas regiones, como la sociedad Español de Neurología publicado en Brieva et al. (20); el consenso

canadienses publicado por Freedman et al. (58); el consenso de Kuwait publicado por Alroughani et al. (44); NHS England (53); el consenso peruano publicado por Vizcarra et al. (56); las guías de la sociedad francesa de esclerosis múltiple (SFSEP) publicadas por Bigaut et al. (46); las guías de Menactrims publicadas por Yamout et al. en 2019 (51) y 2023 (60); y el consenso chino de expertos publicado por Guo et al. (61) 2024.

También se eligieron las variables de recaídas, cambios en la imagenología y progresión de la discapacidad confirmada, como elementos fundamentales en el diseño de la definición, debido a que son indicadores de actividad inflamatoria y que caracterizan el curso activo de la enfermedad, así como una respuesta subóptima al tratamiento, como lo comentan las guías de Menactrims publicadas por Yamout et al. en 2023 (60) y el consenso chino de expertos publicado por Guo et al. (61) en 2024.

Otro aspecto relevante en la selección de estas variables fue el hecho de que son medidas clínicas estándar utilizadas en el manejo de pacientes con EMRR, como lo comentaron: el consenso de expertos peruanos publicado por Vizcarra et al. (56), las guías de Menactrims publicadas por Yamout et al. en 2023 (60) y el consenso chino de expertos publicado por Guo et al. (61) en 2024. Al utilizar estas variables estandarizadas, se facilita la comparación de los resultados entre diferentes estudios y se promueve la consistencia en la evaluación y el seguimiento de los pacientes. Además, al ser parte del manejo clínico habitual, su medición resulta práctica y no implica una carga adicional para el paciente ni para el equipo médico. Esto permite una integración, tanto de la definición como del algoritmo en el seguimiento clínico rutinario de estos pacientes. Es importante recalcar que dichos elementos son fácilmente identificables en nuestro medio y no requieren de tecnologías en salud de difícil consecución.

Para asegurar que una persona está experimentando una respuesta subóptima al tratamiento, es fundamental que cumplan con un protocolo estándar de detección y monitoreo, como lo comenta el consenso de expertos canadienses publicado por Freedman et al. (58), en el que siempre se disponga de una línea de base para la comparación, tal como se recomienda en el caso de la RM. En este caso, es importante que la técnica utilizada esté estandarizada y que las imágenes sean interpretadas por un especialista experimentado.

Una de las principales diferencias de este algoritmo es su adaptabilidad a las necesidades y condiciones individuales de cada paciente, particularmente en relación con la actividad y severidad de la EMRR. En la primera etapa del algoritmo se incluyen todos los tratamientos disponibles para el manejo de la EMRR, lo que permite iniciar con cualquier tratamiento disponible en Colombia. Este enfoque flexible se adapta a las particularidades del sistema de salud y de los recursos disponibles, facilitando un manejo personalizado y viable.

La implementación de esta definición y algoritmo tiene como objetivo principal propender porque los pacientes reciban la atención más adecuada y personalizada en el menor tiempo posible, maximizando así sus posibilidades de controlar la enfermedad y mejorar su calidad de vida en el largo plazo.

Conclusiones

Este consenso permitió desarrollar una definición de fallo terapéutico y el diseño de un algoritmo de manejo específico para Colombia. Además, esta definición y algoritmo se fundamentan en la evidencia proveniente de guías y recomendaciones internacionales, así como en la vasta experiencia clínica y práctica de los expertos involucrados. La combinación de estos elementos garantiza que la definición y el algoritmo sean sólidos y adecuados para la realidad y las necesidades de los pacientes en Colombia.

Se espera que estas dos herramientas faciliten la toma de decisiones clínicas, al proporcionar pautas claras para evaluar la respuesta de los pacientes a tratamientos específicos. La definición precisa y detallada ayudará a garantizar una evaluación precisa, certera y consistente del éxito o fracaso del tratamiento. Asimismo, se espera que optimicen el manejo de la enfermedad y mejoren el seguimiento de los resultados clínicos, esto permitirá que los pacientes reciban opciones terapéuticas más efectivas de manera oportuna. Además, estas herramientas contribuirán a un uso eficiente de los recursos, ya que proporcionan recomendaciones claras sobre los pasos a seguir, evitando tratamientos prolongados e ineficaces, así como cambios innecesarios y prematuros en el tratamiento.

Para finalizar, el consenso de expertos recomendó que este algoritmo y definición para el fallo terapéutico se actualice a medida que se disponga de nueva evidencia y se desarrollen nuevas medidas de

progresión, dado que el continuo avance científico requiere que estas herramientas se mantengan actualizadas para reflejar los últimos hallazgos y enfoques terapéuticos. La actualización periódica del algoritmo y la definición garantizarán que se incorporen las mejores prácticas y se mejore la atención de los pacientes con EMRR, y esto permitirá seguir optimizando el manejo de la enfermedad y adaptarlo a medida que surjan nuevos conocimientos y enfoques clínicos.

Contribución de los autores. Jimena García: conceptualización, curaduría de los datos, investigación, metodología, análisis formal, supervisión, visualización, escritura del borrador original, revisión y edición del manuscrito; Lina Gómez: conceptualización, curaduría de los datos, investigación, metodología, análisis formal, supervisión, visualización, escritura del borrador original, revisión y edición del manuscrito; Simón Cárdenas-Robledo: discusión del consenso, escritura, revisión y edición del manuscrito; Carlos Alberto Navas Cardozo: discusión del consenso, escritura, revisión y edición del manuscrito; María Isabel Zuluaga Rodas: discusión del consenso, escritura, revisión y edición del manuscrito; Adriana Casallas Vanegas: discusión del consenso, escritura, revisión y edición del manuscrito; Jairo Alonso Quiñones Bautista: discusión del consenso, escritura, revisión y edición del manuscrito; Jahir Miranda Acuña: discusión del consenso, escritura (revisión y edición del manuscrito); Marco Aurelio Reyes Guerrero: discusión del consenso, escritura, revisión y edición del manuscrito; César Augusto Franco Ruiz: discusión del consenso, escritura, revisión y edición del manuscrito; Jorge Andrés Jiménez Arango: discusión del consenso, escritura, revisión y edición del manuscrito; Paola Andrea Ortiz Salas: discusión del consenso, escritura, revisión y edición del manuscrito.

Conflictos de interés. A continuación se detallan los posibles conflictos de interés por cada uno de los autores del consenso.

Carlos Alberto Navas Cardozo: en los últimos tres años ha recibido pago u honorarios por cursos, presentaciones o participación como conferencista en eventos auspiciados de Novartis; ha tenido una posición de liderazgo o financiera en

comités, sociedades, grupos de opinión, remunerada o bajo la figura de voluntariado del consenso internacional MSIF and WHO sobre uso de rituximab y azatioprina en EM.

María Isabel Zuluaga Rodas: en los últimos tres años ha recibido pago u honorarios por cursos, presentaciones o participación como conferencista en eventos auspiciados por BIIB, BMS, Merck, Novartis, Roche, Sanofi y Tecnofarma.

Adriana Casallas Vanegas: en los últimos tres años ha recibido becas o contratos de Ectrims en 2024 y la European Charcot Foundation en 2022; honorarios por consultoría de Novartis, Merck, Roche y BIIB; pago u honorarios por cursos, presentaciones o participación como conferencista en eventos auspiciados por Novartis, Merck, Roche y BIIB; ha tenido una posición de liderazgo o financiera en comités, sociedades, grupos de opinión, remunerada o bajo la figura de voluntariado de The Sumaira Foundation en 2024.

Simón Cárdenas-Robledo: en los últimos tres años ha recibido honorarios por consultoría de Merck, Biogen-Idec, Sanofi y Novartis; pago u honorarios por cursos, presentaciones, participación como conferencista en eventos auspiciados, escritura de artículos o eventos educativos de Novartis, Merck, Sanofi, Janssen y Biogen-Idec; ha recibido recursos para asistir a eventos o para viajes de Merck, Genzyme y Biopas; ha tenido una posición de liderazgo o financiera en comités, sociedades, grupos de opinión, remunerada o bajo la figura de voluntariado de esclerosis múltiple para la revista Acta Neurológica Colombiana y es miembro del comité editorial de Frontiers of Neurology.

Jairo Alonso Quiñones Bautista: en los últimos tres años ha recibido pago u honorarios por cursos, presentaciones y por la participación como conferencista en eventos auspiciados de la Asociación Colombiana de Neurología.

Jahir Miranda Acuña: en los últimos tres años ha recibido honorarios por consultoría de Novartis; pago u honorarios por cursos, presentaciones, participación como conferencista en eventos auspiciados de Sanofi, Novartis, Roche, Merck, Biosidus y Abbott; pago por emitir conceptos como experto de Sanofi, Novartis, Roche, Merck, Biosidus y Abbott; ha recibido recursos para asistir a eventos o para viajes de Sanofi, Novartis, Roche,

Merck, Biosidus y Abbott y apoyo en escritura científica con Novartis.

Marco Aurelio Reyes Guerrero: en los últimos tres años ha recibido honorarios por consultoría de Merck, Novartis, Roche, Biogen y Bristol May Squib.

Cesar Augusto Franco Ruiz: en los últimos tres años ha recibido honorarios por consultoría de Merck, BII B, Roche, Abbott, Novartis y Sanofi.

Jorge Andrés Jiménez Arango: en los últimos tres años ha recibido honorarios por consultoría de Bayer, Biogen, Merck, Roche y Sanofi.

Paola Andrea Ortiz Salas: en los últimos tres años no ha tenido conflictos de intereses relevantes de naturaleza financiera, intelectual, de afiliación institucional o personal que puedan comprometer el presente consenso.

Lina María Gómez: en los últimos tres años no ha tenido conflictos de intereses relevantes de naturaleza financiera, intelectual, de afiliación

institucional o personal que puedan comprometer el presente consenso.

Jimena García: en los últimos tres años no ha tenido conflictos de intereses relevantes de naturaleza financiera, intelectual, de afiliación institucional o personal que puedan comprometer el presente consenso.

Financiación. Para este consenso se contó con el apoyo financiero de Novartis.

Implicaciones éticas. Dada la naturaleza de la metodología de este estudio, basada en un consenso de expertos mediante la metodología Delphi, no fue necesario obtener la aprobación de un comité de ética. Este estudio no involucró la participación de pacientes ni la recolección de datos personales, por lo que no presenta riesgos éticos relacionados con la privacidad o el bienestar de los individuos.

Referencias

1. Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2018;38(2):212–25. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1649502>
2. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:231–66. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00010-8>
3. Vermersch P, De Sèze J, Clavelou P, Durand-Dubief F, Maillart E, Mekies C, et al. Expert opinion: criteria for second-line treatment failure in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;36:101406. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101406>
4. Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Mäurer M, et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211039648. <https://doi.org/10.1177/17562864211039648>
5. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26(14):1816–21. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
6. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2016;172(1):3–13. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.10.006>
7. Caparó-Zamalloa C, Velásquez-Rimachi V, Mori N, Dueñas-Pacheco WI, Huerta-Rosario A, Farroñay-García C, et al. Clinical pathway for the diagnosis and management of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a first proposal for the Peruvian population. *Front Neurol*. 2021;12:667398. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.667398>
8. Instituto Nacional de Salud. Comportamiento de la notificación al Sivigila de las enfermedades huérfanas-raras, Colombia, 2021 hasta semana epidemiológica 20 [internet]. *Boletín Epidemiológico Semanal*. [citado 2022 oct. 4]. Disponible en: http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2021_Boletin_epidemiologico_semana_24.pdf
9. Jiménez-Pérez CE, Zarco-Montero LA, Castañeda-Cardona C, Otálora Esteban M, Martínez A, Rosselli D. Estado actual de la esclerosis múltiple en Colombia. *Acta Neurol Colomb*. 2015;31(4):385–90. <https://doi.org/10.22379/2422402256>
10. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;83(3):278–86. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>
11. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 2010;133(pt. 7):1900–13. <https://doi.org/10.1093/cerebro/awq076>

12. Hosseiny M, Newsome SD, Yousem DM. Radiologically isolated syndrome: a review for neuroradiologists. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(9):1542–9. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6649>
13. Menon S, Shirani A, Zhao Y, Oger J, Traboulsee A, Freedman MS, et al. Characterising aggressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(11):1192–8. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-304951>
14. Klineova S, Lublin FD. Clinical course of multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(9):a028928. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028928>
15. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology*. 2003;61(11):1528–32. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000096175.39831.21>
16. Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Multiple sclerosis: pathology, diagnosis and treatments. *Exp Ther Med*. 2017;13(6):3163–6. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4410>
17. Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *Eur Neurol*. 2014;72(3–4):132–41. <https://doi.org/10.1159/000360528>
18. 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)
19. Lizak N, Lugaesi A, Alroughani R, Lechner-Scott J, Slee M, Havrdova E, et al. Highly active immunomodulatory therapy ameliorates accumulation of disability in moderately advanced and advanced multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(3):196–203. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313976>
20. Brieva L, Casanova Estruch B, García Merino JA, Meca-Lallana V, Río J, Rodríguez-Antigüedad A, et al. Disease modifying therapy switching in relapsing multiple sclerosis: A Delphi consensus of the demyelinating expert group of the Spanish society of neurology. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;63:103805. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103805>
21. Piena MA, Schoeman O, Palace J, Duddy M, Harty GT, Wong SL. Modified Delphi study of decision-making around treatment sequencing in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2020;27(8):1530–6. <https://doi.org/10.1111/ene.14267>
22. de Borda PM. Memoire sur les elections au scrutin [internet]. Histoire de l'Académie Royale des Sciences. [citado 2023 febr. 27]. Disponible en: <http://asklepios.chez.com/XIX/borda.htm>
23. Bartosik-Psujek H, Kaczyński Ł, Górecka M, Rolka M, Wójcik R, Zięba P, et al. Cladribine tablets versus other disease-modifying oral drugs in achieving no evidence of disease activity (NEDA) in multiple sclerosis—A systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;49:102769. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102769>
24. Bose D, Ravi R, Maurya M, Pushparajan L, Konwar M. Impact of disease-modifying therapies on MRI outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;61:103760. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103760>
25. Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, Bending M, Firth Z, Allen F, et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open*. 2017;7(3):e013430. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013430>
26. Li H, Hu F, Zhang Y, Li K. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol*. 2020;267(12):3489–98. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09395-w>
27. Liu Z, Liao Q, Wen H, Zhang Y. Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(6):102826. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102826>
28. McCool R, Wilson K, Arber M, Fleetwood K, Toupin S, Thom H, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;29:55–61. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.12.040>
29. Asha MZI, Al-Asaad Y, Khalil SFH. The comparative efficacy and safety of anti-CD20 monoclonal antibodies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *IBRO Neurosci Rep*. 2021;11:103–11. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2021.08.003>
30. Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, et al. Disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *CNS Drugs*. 2018;32(9):813–26. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0541-5>
31. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, Zhao M, Cameron C, Häring DA, et al. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2020;9(18):1255–74. <https://doi.org/10.2217/cer-2020-0122>
32. Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(8):1361–71. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1407303>

33. Tjelle TE, Rose C, Ohm I, Pike E, Haheim L, Bidonde J, et al. [Disease modifying treatments for relapsing remitting multiple sclerosis, including rituximab. A health technology assessment]. Norwegian Institute of Public Health; 2019. <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2019/disease-modifying-treatments-for-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-including-rituximab-ha-rapport-2019.pdf>
34. Xu X, Chi S, Wang Q, Li C, Xu B, Zhang J, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;25:322–8. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.08.026>
35. Zhang J, Shi S, Zhang Y, Luo J, Xiao Y, Meng L, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD010968. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010968.pub2>
36. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277>
37. Cree BAC, Pradhan A, Pei J, Williams MJ, OPERA I and OPERA II clinical investigators. Efficacy and safety of ocrelizumab vs interferon beta-1a in participants of African descent with relapsing multiple sclerosis in the Phase III OPERA I and OPERA II studies. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;52:103010. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103010>
38. Ziemssen T, Medin J, Couto CAM, Mitchell CR. Multiple sclerosis in the real world: a systematic review of fingolimod as a case study. *Autoimmun Rev*. 2017;16(4):355–76. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.02.007>
39. Gärtner J, Chitnis T, Ghezzi A, Pohl D, Brück W, Häring DA, et al. Relapse rate and MRI activity in young adult patients with multiple sclerosis: a post hoc analysis of phase 3 fingolimod trials. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2018;4(2):2055217318778610. <https://doi.org/10.1177/2055217318778610>
40. Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Brochet B, Naismith RT, et al. Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. *Neurology*. 2020;95(13):e1854–67. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010376>
41. Prosperini L, Lucchini M, Haggiag S, Bellantonio P, Bianco A, Buscarinu MC, et al. Fingolimod vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis: a real-world propensity score-matched study. *Neurology*. 2018;91(2):e153–61. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000005772>
42. Skromme-Eisenberg E, Treviño-Frenk I, Llamasa García Velázquez GL, Quiñones-Aguilar S, Rivas-Alonso V, de la Maza-Flores M, et al. Clinical practice patterns in multiple sclerosis management: Mexican consensus recommendations. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;53:103053. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103053>
43. Alroughani R, Inshasi J, Al-Asmi A, Alqallaf A, Al Salti A, Shatila A, et al. Expert consensus from the Arabian Gulf on selecting disease-modifying treatment for people with multiple sclerosis according to disease activity. *Postgrad Med*. 2020;132(4):368–76. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1734394>
44. Alroughani R, Ashkanani A, Al-Hashel J, Khan R, Thussu A, Alexander KJ, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis in Kuwait. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;143:51–64. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.02.001>
45. Karussis D, Biermann LD, Bohlega S, Boiko A, Chofflon M, Fazekas F, et al. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *Eur J Neurol*. 2006;13(1):61–71. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01147.x>
46. Bigaut K, Cohen M, Durand-Dubief F, Maillart E, Planque E, Zephir H, et al. How to switch disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Guidelines from the French Multiple Sclerosis Society (SFSEP). *Mult Scler Relat Disord*. 2021;53:103076. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103076>
47. Finkelsztejn A, Gabbai AA, Fragoso YD, Carrá A, Macías-Islas MA, Arcega-Revilla R, et al. Latin American algorithm for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis using disease-modifying agents. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(10):799–806. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2012001000009>
48. Cuevas C, Velázquez Quintana M, Núñez L, Skromme E, Árcaga R, Barroso N, et al. Consenso Mexicano para la Esclerosis Múltiple. Guía diagnóstica y terapéutica. *Rev Mex Neurosci*. 2007;8(2):155–162. <https://previous.revmedneurociencia.com/wp-content/uploads/2014/06/Nm072-09.pdf>
49. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Tratamiento modificador de enfermedad en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple [internet]. Consejo de Salubridad General. [citado 2022 nov. 22]. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/sg/css/GPC/SIDSS-GPC/gpc/docs/SSA-417-10-ER.pdf>
50. Fazekas F, Bajenaru O, Berger T, Fabjan TH, Ledinek AH, Jakab G, et al. How does fingolimod (Gilenya®) fit in the treatment algorithm for highly active relapsing-remitting multiple sclerosis? *Front Neurol*. 2013;4:10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00010>
51. Yamout B, Sahraian M, Bohlega S, Al-Jumah M, Goueider R, Dahdaleh M, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2019 revisions to the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;37:101459. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101459>

52. Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M, Goueider R, Dahdaleh M, Inshasi J, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: the Middle East North Africa Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis (MENACTRIMS). *Curr Med Res Opin.* 2015;31(7):1349–61. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1047750>
53. NHS England. Treatment algorithm for multiple sclerosis disease-modifying therapies [internet]. NHS England [citado 2022 nov. 23]. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2024/03/treatment-algorithm-for-multiple-sclerosis-disease-modifying-therapies-july-23.pdf>
54. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(2):96–120. <https://doi.org/10.1177/1352458517751049>
55. Cristiano E, Alonso R, Alvez Pinheiro A, Bacile EA, Balbuena ME, Ballario C, et al. Argentinean recommendations on the identification of treatment failure in relapsing remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 2018;385:217–24. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.01.004>
56. Vizcarra DR, Cruz AG, Rojas E, Mori N, Caparó C, Castañeda CC, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de esclerosis múltiple en adultos. *Rev Neuropsiquiatr.* 2019;82(4):242–57. <https://doi.org/10.20453/rnp.v82i4.3646>
57. Correale J, Abad P, Alvarenga R, Alves-Leon S, Armas E, Barahona J, et al. Management of relapsing–remitting multiple sclerosis in Latin America: practical recommendations for treatment optimization. *J Neurol Sci.* 2014;339(1–2):196–206. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.02.017>
58. 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>
59. Ontaneda D, Tallantyre EC, Raza PC, Planchon SM, Nakamura K, Miller D, et al. Determining the effectiveness of early intensive versus escalation approaches for the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: The DELIVER–MS study protocol. *Contemp Clin Trials.* 2020;95:106009. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2020.106009>
60. Yamout B, Al-Jumah M, Sahraian MA, Almalik Y, Khaburi JA, Shalaby N, et al. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;83:105435. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105435>
61. Guo J, Wu J, Wang L, Liu H, Wu X, Yang H, et al. Treatment algorithms of relapsing multiple sclerosis: an exploration based on the available disease-modifying therapies in China. *Ther Adv Neurol Disord.* 2024;17:17562864241239117. <https://doi.org/10.1177/17562864241239117>