



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

LAS DOS ESTRATEGIAS DEL TRATAMIENTO PARA LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE-REMITENTE: ESCALADA VS INICIO CON TRATAMIENTO DE ALTA EFICACIA.

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2026

Autor: **María Dolores Mira Pérez**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Enrique Barraón Catalán

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer:

A mi tutor, Enrique Barraón, por su entera disposición e implicación en el desarrollo del trabajo, y, porque fueron sus clases las que más disfrutaba gracias a sus ganas de enseñarnos.

A mis padres y mi hermano, porque si no fuera por su apoyo, nunca habría creído en mi lo suficiente como para matricularme de la carrera y mucho menos, para tener la confianza de que podía superarla. También han sido ellos los que me han aguantado durante los exámenes y fechas finales de entrega de tareas, y no ha sido fácil. Simplemente gracias.

A mis amigas desde pequeñas, han sido mi pilar todos los días, se han preocupado como nadie de que todo estuviera yendo bien, y, sobre todo, aguantaron mi agosto de tercero de carrera lleno de recuperaciones.

A mis amigas de la carrera, porque sin ellas no habría pasado de primero. Han sido mi alegría durante estos últimos cinco años, nos hemos agobiado juntas y lo hemos sacado todo, juntas también. Han sido lo mejor que me ha dado la carrera.

No puedo olvidarme de mi prima Laura, gracias a ella descubrí este tema para el trabajo y no dudó en sentarse conmigo y explicármelo todo. Además, me ha ayudado a lo largo de toda la carrera, siempre estando pendiente de si necesitaba algo y sobre, todo, de que me gustaba todo lo que hacía.

Por último, porque se merece un apartado solo para ella, gracias a mi prima Carla, que no me ha dejado sola ni un solo momento, hemos seguido creciendo juntas y sobre todo, nos hemos hecho inseparables. No habría imaginado alguien mejor con quien compartir esta etapa de la vida.

Tabla de contenido

ABSTRACT	1
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
1.1. Esclerosis múltiple: contexto general	2
1.1.1. Epidemiología y carga de enfermedad	2
1.1.2. Síntomas	3
1.1.3. Factores de riesgo	5
1.1.4. Fisiopatología	6
1.1.5. Formas clínicas de la Esclerosis Múltiple	8
1.2. Terapias actuales	9
1.2.1. Clasificación actual de TME	9
1.2.2. Mecanismos de acción	9
1.2.3. Estrategias terapéuticas: escalada vs alta eficacia inicial	10
1.2.4. Cambio de paradigma actual.....	12
OBJETIVOS.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS	13
RESULTADOS Y DESARROLLO	16
1.Resultados de Discapacidad a Largo Plazo (5-10 años)	16
2.El Meta-análisis Global	17
2.2. Impacto a la década (Registro Italiano)	17
3. Control de la actividad inflamatoria: brotes y resonancia	19
3.1. Tasa de recaídas anualizada (TRA)	19
3.2. Actividad en Resonancia Magnética (RM).....	22
4. El Concepto de NEDA (Sin Evidencia de Actividad de la Enfermedad) como medida de eficacia terapéutica	23
5. Seguridad y Tolerabilidad	25
5.1. Eventos adversos graves	25
5.2. Discontinuación del tratamiento	25
5.3. Avances en la gestión de riesgos y monitoreo específico	27
6. Análisis de Costo-Efectividad.....	28
6.1. Modelado de Salud y Calidad de Vida (QALY).....	28
6.2. Comparativa de costes a 5 años.....	28
6.3. Umbrales de coste-efectividad y fármacos específicos.....	29
6.4. Estrategias que reducen el coste sin comprometer la eficacia	30
7. Estrategias de escalada óptimas	31
7.1. Escalado directo a alta eficacia	31
7.2. El fracaso del escalado tardío	32
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIÓN	37
BIBLIOGRAFÍA.....	37

ABSTRACT

Multiple sclerosis is the leading cause of non-traumatic disability in young adults. It is a chronic autoimmune disease that causes demyelination and, consequently, degeneration of the central nervous system. The most common type of MS is relapsing-remitting MS, and it is the one with the most treatment options. The traditional therapy strategy was based on starting with low- or medium-efficacy drugs and escalating to high-efficacy drugs according to the disease's progression (relapse rates or disease accumulation). However, in recent years, the strategy of starting directly with high-efficacy drugs has gained ground in order to prevent long-term disability and accumulated neurodegeneration. This paper analyzes several studies comparing the two currently available treatment algorithms to evaluate their efficacy, safety, and disease progression.

Keywords: multiple sclerosis, escalation, early intensive, high efficacy, highly effective.

RESUMEN

La Esclerosis Múltiple es la principal causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes. Se trata de una enfermedad autoinmune crónica que provoca desmielinización y a consecuencia, degeneración del SNC. El tipo de esclerosis más común es la Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente y la que más propuestas de tratamiento tiene. La estrategia de terapia tradicional se basaba en empezar por fármacos de baja o media eficacia e ir escalando a fármacos de alta eficacia según la evolución de la enfermedad (tasas de brotes o acumulación de enfermedad). Sin embargo, los últimos años está ganando terreno la estrategia de empezar directamente por fármacos de alta eficacia, con el fin de prevenir la discapacidad y neurodegeneración acumulada a largo plazo. En este trabajo se analizan diversos estudios que comparan los dos algoritmos de tratamiento disponibles en estos momentos, para evaluar la eficacia, seguridad y progresión de la enfermedad.

Palabras clave: esclerosis múltiple, escalada, tratamiento intensivo temprano, alta eficacia, altamente efectivo.

INTRODUCCIÓN

1.1. Esclerosis múltiple: contexto general

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, autoinmune e inflamatoria que afecta al sistema nervioso central (SNC), causando desmielinización (1). Desgasta la sustancia que recubre y protege las fibras nerviosas, provocando degeneración del SNC (2).

1.1.1. Epidemiología y carga de enfermedad

- Prevalencia e incidencia global y regional:

Se estima que hay 2,8 millones de personas con Esclerosis Múltiple (EM) en todo el mundo (2). La prevalencia global es de 35,9 casos por cada 100.000 habitantes, siendo más alta en Europa (142,81/100.000). La incidencia mundial es de 2,1 nuevos casos anuales por cada 100.000 personas (3).

En España, la prevalencia se sitúa en 123 casos por cada 100.000 habitantes, con un total aproximado de 58.510 personas afectadas y la incidencia es de 4,2 casos por cada 100.000 habitantes cada año, es decir, 1.900 nuevos diagnósticos por año (4).

Se ha visto un aumento de la prevalencia mundial de EM en el año 2020 (2,8 millones) con respecto a 2013 (2,3 millones). A pesar de que el número de personas con EM es mayor, el sexo y la edad en el momento del diagnóstico siguen siendo similares a los observados en 2013, al igual que la distribución global (1) Este aumento de la prevalencia, se debe, entre otras cosas, a una mejor detección precoz y un aumento de la supervivencia (3). Los avances tecnológicos, la revisión de los criterios diagnósticos y los nuevos tratamientos modificadores de la enfermedad son causas que contribuyen a este aumento de la prevalencia (1).

- Distribución por edad, sexo y factores geográficos:

La enfermedad afecta predominantemente a mujeres, con una ratio global de 2:1 (3), incluso de 3:1 respecto a los hombres. La edad media de aparición se sitúa en los 32 años (4), afectando principalmente a adultos jóvenes de entre 20 y 40 años (1). Geográficamente, existe un gradiente de latitud, donde la

incidencia aumenta a mayor distancia del ecuador. Esta diferencia puede deberse a factores genéticos y ambientales, sin embargo, se ha visto que entre regiones europeas no se ajusta a esta teoría, sino a factores mucho más complejos que no saben describir (1).

- Impacto socioeconómico y en calidad de vida:

Es la principal causa de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes (1). La acumulación crónica de discapacidad física y cognitiva en las personas con esclerosis múltiple tiene efectos sustanciales en el bienestar social, económico e individual (2). En España, en el año 2017, el coste total anual se estimó en 1.400 millones de euros, con un coste por paciente que puede llegar hasta los 30.000 euros (4).

Por otro lado, la carga económica anual en Estados Unidos se estimó en 85.400 millones de dólares. En el caso de la Unión Europea, los costes medios anuales se encuentran entre 22.800 euros para la enfermedad leve y 57.500 euros para la enfermedad grave (2).

El impacto laboral afecta en que, en fases más avanzadas de la enfermedad, entre los 40 y 50 años, el 70 % de los pacientes pierde su empleo. Esto se debe a la progresión de la enfermedad, sin necesidad de aparición de nuevos brotes (4).

1.1.2. Síntomas

La EM es una enfermedad muy heterogénea. Los síntomas y su intensidad varían entre los pacientes, afectando en diferentes áreas del SNC.

Los posibles síntomas son:

- Motores: rigidez, dificultad para caminar, debilidad muscular, espasmos y dificultad articulando el lenguaje.
- Sensitivos: pérdida de sensibilidad y hormigueo en algunas zonas, sensación de adormecimiento y quemazón, incluso rigidez de la piel en cara, tronco y extremidades.

- Visuales: estos suelen ser los primeros síntomas que experimentan los pacientes y algunos ejemplos son, disminución de agudeza visual y visión borrosa.
- Cerebelosos: falta de equilibrio al caminar, habla entrecortada, temblor, falta de coordinación en las extremidades.
- Genitourinarios y sexuales: urgencia e incontinencia, tanto fecal como urinaria, estreñimiento, retención urinaria, disminución de libido y lubricación vaginal, además de dificultad en la erección y eyaculación.
- Psicológicos: cambios del estado de ánimo, conductuales y emocionales. Debido a la enfermedad o a el reto de vivir con ella, son habituales los cambios de humor, la depresión y la ansiedad.
- Cognitivos: pérdida de memoria, déficit de atención, velocidad de procesar la información disminuida entre otros.
- Paroxísticos: neuralgia del trigémino (dolores faciales intensos), signo de Lhermitte (sensación de descarga eléctrica desde la cervical hasta la lumbar), disartria paroxística (dificultad del habla), ataxia paroxística (dificultad de la marcha), diplopía (visión doble), discinesias (movimientos involuntarios, repetitivos y descontrolados), prurito, espasmos tónicos (contracción del musculo involuntaria).
- Fatiga: los pacientes se encuentran cansados, sin energía física o cognitiva sin necesidad de haber hecho grandes actividades. Es un síntoma bastante frecuente.
- Fenómeno de Uhthoff: al aumentar la temperatura del cuerpo, ya sea tras ejercicio físico, un baño caliente o fiebre, hay una disminución de la agudeza visual (4).

Estos síntomas no son igual de frecuentes en todos los pacientes ni parecen en las mismas fases de la enfermedad.

Tabla 1. Frecuencia de manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad (síndrome clínico aislado) y durante su evolución (1).

Síntomas	SCA (%)	Evolución (%)
Visuales	50-53	100
Motores	40-45	85-95
Sensitivos	40-43	85-95
Cerebelosos	20-25	80-85
Esfinterianos	10-13	65-68
Cognitivos	5	40-43

1.1.3. Factores de riesgo

- Virus de Epstein-Barr (VEB): se trata de un virus de la familia de los herpes, causante del síndrome mononucleósico infeccioso. El 99,7 % de los pacientes diagnosticados de EM, tienen este virus, aunque, la mayoría de personas que han sido infectadas por el VEB, no desarrollan EM. Tras la primera infección del virus, se queda latente en los linfocitos B, esto promueve la capacidad presentadora de antígenos mediante proteínas virales y presenta antígenos virales que reconocen de forma cruzada proteínas del SNC (3).
- Radiación ultravioleta y vitamina D: varios estudios demuestran que hay una relación entre niveles bajos de vitamina D y aumento la predisposición de desarrollar EM y, en pacientes con EM, estos niveles bajos aumentan el riesgo de brotes. A pesar de esto, aunque se está estudiado, no se ha visto que el tratamiento con vitamina D en personas con EM tenga efectos favorables (3) (4)
- Tabaquismo: el tabaco se ha asociado a mayor actividad inflamatoria, a peor pronóstico, a un aumento del riesgo de progresión de hasta el 80 % y un incremento de la atrofia cerebral. Todo esto, con una relación dosis-respuesta. Por otro lado, la deshabituación tabáquica ha demostrado que, tras 5 años sin fumar, el pronóstico funcional se iguala al de no fumadores (3) (4).

- Dieta y microbiota: varios estudios han expuesto que, los pacientes con EM tienen una microbiota diferente (3). Esta microbiota puede interaccionar con células dendríticas y estas, a su vez, con los linfocitos, lo que puede originar respuestas tanto proinflamatorias como antiinflamatorias (4). Por otra parte, no se ha demostrado asociación entre la dieta y las tasas de brotes o la progresión de la enfermedad, pero si se ha visto que, la dieta mediterránea disminuye la incidencia de enfermedad cardiovascular, por lo tanto, evitando esa comorbilidad, se mejora la vida de los pacientes y se evita empeorar el pronóstico (3) .
- Obesidad: existe una correlación entre la obesidad infantil y juvenil con un incremento de la incidencia de EM en la edad pediátrica y adulta. Asimismo, la obesidad abdominal empeora el pronóstico de los pacientes diagnosticados con esta patología (3).

1.1.4. Fisiopatología

- Mecanismos inmunológicos: inflamación adaptativa e innata

Linfocitos T: hay un desarrollo de autoinmunidad debido a diferentes variantes genéticas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC II). Las células de este complejo, muestran a los linfocitos T CD4+ antígenos específicos de la mielina. Los subtipos Th1 y Th 17 Promueven la activación y maduración de la microglía, favorecen la migración de monocitos al sistema nervioso central y, los linfocitos Th17 en concreto, debilitan la barrera hematoencefálica (BHE), lo que permite que entren células inflamatorias (3).

Los linfocitos T CD8+ ayudan en la desmielinización y daño axonal, lo que contribuye en la progresión de la enfermedad, independientemente de los brotes. Por otro lado, también se les relaciona con brotes inflamatorios, debido a que hay un defecto en el control del virus de Epstein-Barr (VEB) (3).

Por último, los linfocitos T reguladores, tienen la función de controlar la respuesta inmunológica, pero, tras la exposición a factores de riesgo como déficit de vitamina D o tabaco, su función se ve disminuida (1).

Linfocitos B: son los encargados de presentar antígenos a los linfocitos T, esto los activa y provoca la cascada inflamatoria. Por otro lado, se ha visto relación con el VEB, ya que este, se queda latente en los linfocitos B y hace que se reconozca de forma cruzada proteínas del SNC, provocando el ataque autoinmune (1). Se ha visto en el líquido cefalorraquídeo anticuerpos que reconocen proteínas virales y del SNC (3).

- Desmielinización y neurodegeneración:

En paralelo a la inflamación, existe un componente neurodegenerativo que está presente desde las fases iniciales de la enfermedad. Por un lado, esta neurodegeneración progresiva puede estar causada por:

- la inflamación no resuelta: durante las lesiones, un 20% presentan activación microglial persistente y una reorganización de las células del SI, donde los linfocitos T CD8+ y monocitos, afectando a los astrocitos y microglía. Este fenómeno ocurre en las lesiones que son activas en la periferia e inactivas en el interior, provocando un aumento de la desmielinización y del daño axonal. Por otro lado, hay otro foco inflamatorio en las leptomeninges. Aquí se organizan estructuras linfoides terciarias, es decir, se acumulan linfocitos T y B que poco a poco van atacando la mielina, lo que provoca la desmielinización (3).
- la neurodegeneración y el estrés oxidativo: como consecuencia de la desmielinización, los canales iónicos que se encuentran a lo largo de los axones se distribuyen irregularmente, lo que provoca un aumento del calcio intracelular, la activación de enzimas proteolíticas y un aumento de radicales libres. Todo esto acaba provocando daño axonal y muerte neuronal (3).

Por otro lado, los mecanismos de reparación, como la remielinización y la neuroplasticidad no son suficientes para compensar el daño producido, por lo que no pueden evitar dicha progresión.

- Remielinización: es un proceso fisiológico que ocurre justo después de un evento de desmielinizante y es llevado a cabo por los oligodendrocitos. Esta reparación será mayor o menor dependiendo de factores como localización de la lesión o la edad. A pesar de la reparación, esta nueva mielina es más fina y corta, con una conducción nerviosa menos eficiente. En lesiones inflamatorias crónicas, se observa una reducción de oligodendrocitos progenitores lo que lleva a una pérdida de oligodendrocitos maduros (3).
- Neuroplasticidad: este proceso funciona gracias a la reserva funcional, esto quiere decir que, cuando una zona se daña, el sistema nervioso activa otras rutas para mantener el funcionamiento normal. Sin embargo, el acúmulo de lesiones sucesivas e irreversibles hacen que la capacidad del sistema nervioso para compensar no sea suficiente y la enfermedad progresa (3).

- Concepto de "esclerosis múltiple latente" (smoldering MS):

'Smoldering MS' hace referencia a la inflamación crónica activa que continúa independientemente a los brotes. Este fenómeno, da nombre al concepto PIRA (*Progression Independent of relapsing activity*), que hace referencia a la progresión de la enfermedad y discapacidad sin que haya nuevos brotes.

Esta esclerosis múltiple latente se ha visto que podría estar provocada por la microglía, que son los macrófagos del sistema nervioso central (SNC). Los tratamientos actuales, no van dirigidos a estas células, si no que frenan la inflamación mediada por los linfocitos B y T (1) (3) (5).

1.1.5. Formas clínicas de la Esclerosis Múltiple

- Síndrome clínico aislado (SCA): Es el primer episodio clínico de síntomas neurológicos (4). Se trata de una sola exacerbación, no cumple totalmente los criterios de resonancia magnética (RNM) para esclerosis múltiple remitente recurrente, pero tiene un alto riesgo de conversión si existen lesiones en la RNM (5).
- EM remitente-recurrente (EMRR): Es la forma de debut en el 85% de los pacientes. Se caracteriza por brotes o recaídas de disfunción neurológica,

es decir, síntomas provocados por la desmielinización, de 24 horas de duración, seguidos de periodos de remisión total o parcial con estabilidad clínica de al menos 30 días sin fiebre ni inflamación. Tras los brotes, puede haber una recuperación completa o incompleta de la discapacidad (1) (5). Algunos de los síntomas más frecuentes durante los brotes son: visuales, motores y sensitivos (1).

- EM secundaria progresiva (EMSP): un alto porcentaje de pacientes diagnosticados de EMRR, evoluciona a este fenotipo de EM. Se trata de un empeoramiento gradual y continuo de la discapacidad, con deterioro neurológico, independientemente de los brotes (5).
- EM primaria progresiva (EMPP): Afecta a un 10-15 % de los casos. Se caracteriza por una disfunción neurológica desde el inicio de la enfermedad, sin brotes. Hay un empeoramiento gradual, aunque puede haber fases de estabilidad y mejoría. Suele diagnosticarse a edades más tardías (alrededor de los 40-45 años) y afecta por igual a ambos sexos y es la forma con peor pronóstico (5).

1.2. Terapias actuales

1.2.1. Clasificación actual de TME

- Eficacia moderada: incluye los tratamientos de primera generación y algunos orales. Estos son el interferón beta, el acetato de glatirámico, la teriflunomida y el fumarato de dimetilo.
- Alta eficacia: se caracterizan por un control más robusto de la inflamación: natalizumab, fingolimod y los anti-CD20 como ocrelizumab, rituximab y ofatumumab.
- Muy alta eficacia/inducción: son terapias que ofrecen un control prolongado tras periodos cortos de administración. Estos son el alemtuzumab y la cladribina.

1.2.2. Mecanismos de acción

- Inmunomodulación: es característica de los fármacos de primera generación. El interferón beta altera la expresión de citoquinas y la

activación celular, mientras que el acetato de glatirámero desvía la respuesta inmune de un estado proinflamatorio (Th1), el cuál libera citoquinas IL-2 e IL-12, a un estado regulador y antiinflamatorio (Th2), liberando citoquinas IL-1, IL-4 e IL-10 (2).

- Inmunosupresión sostenida: Mecanismo de fármacos que requieren administración continua para mantener su efecto. El natalizumab impide físicamente el paso de linfocitos a través de la barrera hematoencefálica (2). Los moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P), como el fingolimod, impiden que los linfocitos salgan de los tejidos linfoides (2). Los anti-CD20 eliminan de forma mantenida las células B maduras circulantes (1).
- Terapias de reconstitución inmune (inducción): es una estrategia basada en administrar un tratamiento de alta potencia. Lo que hace es eliminar los linfocitos T y B patogénicos del sistema inmune, que tienen un estado proinflamatorio. La médula ósea, al volver a fabricar los linfocitos, estos no tienen este estado tan reactivo, lo que permite estar largos periodos de tiempo sin administrar los fármacos. Los principios activos que funcionan de esta manera son el alemtuzumab y la cladribina (1) (2).

1.2.3. Estrategias terapéuticas: escalada vs alta eficacia inicial

Estrategia de escalada

Este modelo se basa en iniciar el tratamiento con fármacos cuyo perfil de seguridad es muy conocido y así evitar efectos adversos graves en pacientes cuya actividad inflamatoria no esté muy activa (2) (4). El tratamiento comienza con terapias de primera línea (interferones, acetato de glatirámero, teriflunomida o fumaratos) que ofrecen una eficacia moderada y alta seguridad (4) (5). La escalada de tratamiento a fármacos de segunda línea o alta eficacia se inicia cuando se detecta actividad clínica y radiológica (4) (5).

Los criterios que se siguen para escalar en el tratamiento son:

- Brotes clínicos: aparición de una o más recaídas durante el tratamiento, independientemente de su gravedad a lo largo de un año (4).

- Progresión de discapacidad (EDSS): Un incremento confirmado de la puntuación en la escala EDSS en un intervalo de tiempo determinado (5).
- Actividad en resonancia magnética: detección de lesiones captantes de gadolinio o un incremento en el número o tamaño de las lesiones en T2 (habitualmente ≥ 2 -3 lesiones nuevas) en el último año (4).

Esta estrategia presenta como ventajas teóricas que hay una menor exposición inicial a riesgos graves, ya que evita exponer al paciente a efectos secundarios potentes (como infecciones oportunistas o autoinmunidad secundaria) si la enfermedad puede controlarse con fármacos más suaves. También existe la posibilidad de control adecuado en pacientes con enfermedad menos agresiva, ya que, muchos pacientes pueden mantenerse estables durante años con terapias de primera línea (2).

Por otro lado, se han identificado algunas limitaciones, como la falta de estandarización de criterios de escalada, pues no existe un consenso universal sobre en qué punto es mejor hacer el cambio de tratamiento. También hay una variabilidad entre países y centros, la decisión depende de las normativas locales y de la práctica clínica del neurólogo (2). También hay una acumulación de discapacidad durante periodo de tratamiento subóptimo, el uso de fármacos de eficacia moderada en pacientes con enfermedad activa puede permitir daño irreversible antes de realizar la escalada (4). Por último, el umbral de escalada suele ser tardío, y a menudo se espera a que el fracaso terapéutico sea muy evidente, lo que empeora el pronóstico a largo plazo (1).

Estrategia de alta/muy alta eficacia inicial

Este modelo se fundamenta en la ventana de oportunidad terapéutica en fases tempranas y el control de la inflamación en los primeros años de la enfermedad para prevenir la neurodegeneración posterior y así reducir la discapacidad a largo plazo. Para ello, el tratamiento se inicia con fármacos de alta o muy alta eficacia (2) (4). Las modalidades son:

- Inmunosupresión sostenida con natalizumab, anti-CD20 (ocrelizumab, ofatumumab) y moduladores S1P (fingolimod, ozanimod, ponesimod) (2) (4).
- Terapia de inducción (alemtuzumab, cladribina): se basa en la administración de periodos cortos de tratamiento que logran una reconstitución inmune y remisiones duraderas sin necesidad de medicación continua (4) (5).

Las ventajas que ofrece este algoritmo de tratamiento son el control temprano y efectivo de actividad inflamatoria logrando alcanzar estados de NEDA (*No Evidence of Disease Activity*) con mayor frecuencia que la escalada (2). Se previene la acumulación de discapacidad mejorando el pronóstico y la esperanza de vida del paciente (1). También ofrece la posibilidad de desescalada tras control de enfermedad, ya que tras un periodo de inducción potente, el paciente podría pasar a un TME de mantenimiento con menos efectos secundarios (4).

Por otro lado, los riesgos que conlleva esta estrategia son la exposición a efectos adversos graves desde el inicio, con riesgo de complicaciones como la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) o trastornos autoinmunes secundarios (1). Se considera necesario la monitorización mediante protocolos rigurosos de analíticas y RM de seguridad (5). También, la elección adecuada de candidatos, priorizando pacientes con factores de mal pronóstico o enfermedad agresiva de inicio (1).

1.2.4. Cambio de paradigma actual

Hay una evidencia creciente a favor de alta eficacia inicial en EMRR activa, datos de vida real y ensayos clínicos muestran que los pacientes tratados de forma intensiva desde el inicio tienen mejores resultados funcionales tras 5-10 años que los que siguen la estrategia de escalada (1) (2) (4).

Algunas guías sugieren considerar la alta eficacia temprana no solo en formas agresivas, sino en cualquier paciente con enfermedad activa que presente factores de riesgo de mala evolución (3).

Hay un debate actual en la comunidad científica, actualmente se están realizando ensayos clínicos aleatorizados para comparar directamente ambas estrategias y determinar cuál ofrece el mejor balance beneficio-riesgo a largo plazo (2). En este aspecto es el que se centra el presente Trabajo de Fin de Grado, cuyos objetivos se describen a continuación.

OBJETIVOS

El objetivo principal es evaluar la eficacia, seguridad y progresión de la enfermedad comprando ambas estrategias de tratamientos: la estrategia de iniciar con medicamentos de alta eficacia frente a la escalada terapéutica en pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente. Por otro lado, los objetivos secundarios son:

- Identificar los principales estudios.
- Evaluar cualitativa y cuantitativamente las diferencias entre los algoritmos.
- Determinar las evidencias que indiquen la ventaja de alguno de ellos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para desarrollar este trabajo, se realizó una revisión bibliográfica de artículos centrada en los diferentes algoritmos de tratamiento la Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente. Para ello, consultaron las bases de datos: MEDLINE (a través de Pubmed), Cochrane, Embase y Web Of Science.

En el diseño de la ecuación de búsqueda se usaron los términos MeSH (o sus sustitutos, según la base de datos) en las diferentes bases de datos. Se aplicaron filtros específicos por fecha de publicación, limitando a los artículos publicados en los últimos 10 años, para así incluir aquellos más actualizados. Asimismo, se filtraron los artículos según el idioma, seleccionando aquellos que estuvieran escritos tanto en inglés como en español.

Se aplicó el filtro “full text” y “abstract” (en Pubmed) para garantizar el acceso al texto completo de los artículos seleccionados, ya sea de forma gratuita o a través de un acceso mediante la institución Universidad Miguel Hernández.

También, se aplicaron filtros en Pubmed que descartaran aquellos que no eran humanos mediante el filtro “humans” y se filtró por edad “adults” para descartar los artículos relacionados con la esclerosis múltiple en edad pediátrica y geriátrica.

Los criterios de inclusión y exclusión que se utilizaron para la selección de los artículos científicos fueron los siguientes incluidos en la tabla 2.

En la tabla 3 se adjuntan las ecuaciones de búsqueda obtenidas en cada una de las bases de datos

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión	Criterios exclusión
Estudios que aborden específicamente la comparación de efectividad de los dos algoritmos de tratamiento utilizados.	Artículos donde no se abordaba el tema y los objetivos seleccionados.
Estudios publicados entre los años 2016 y 2026.	Estudios publicados antes del año 2015.
Estudios escritos en inglés o español.	Estudios a los que no se tuvieran acceso al texto completo.
Estudios realizados en humanos	
Estudios de humanos en edad adulta (18-65 años)	

Tabla 3. Ecuaciones de búsqueda en las diferentes bases de datos.

Bases de datos	Ecuación de búsqueda
PubMed	((("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND ("escalate"[All Fields] OR "escalated"[All Fields] OR "escalates"[All Fields] OR "escalating"[All Fields] OR "escalation"[All Fields] OR "escalations"[All Fields]) AND ("early intensive"[All Fields] OR "high efficacy"[All Fields] OR "highly effective"[All Fields])) AND ((y_10[Filter]) AND (fha[Filter]) AND (fft[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]) AND (alladult[Filter]))
Cochrane	(multiple sclerosis) AND (escalation) AND ("early intensive" OR "high efficacy" OR "highly effective")
Embase	('multiple sclerosis'/exp OR 'multiple sclerosis' OR (multiple AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis))) AND escalation AND ('early intensive' OR 'high efficacy' OR 'highly effective') AND 'adult':ag AND (2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py OR 2025:py OR 2026:py)
Web of Science	"multiple sclerosis" (Topic) AND escalation (Topic) AND "early intensive" (Topic) OR "high efficacy" (Topic) AND "highly effective" (Topic) AND human (Topic) AND adult (Topic) and 2025 or 2026 or 2024 or 2023 or 2022 or 2021 or 2020 or 2019 or 2018 or 2017 or 2016 (Publication Years)

RESULTADOS Y DESARROLLO

A partir de la búsqueda realizada en todas bases de datos utilizando las ecuaciones de búsqueda anteriormente mencionadas, se obtuvo inicialmente un total de 491 resultados. Tal y como se muestra en la Figura 1, tras aplicar los filtros específicos y los criterios de inclusión y exclusión definidos, se seleccionaron finalmente 11 artículos.

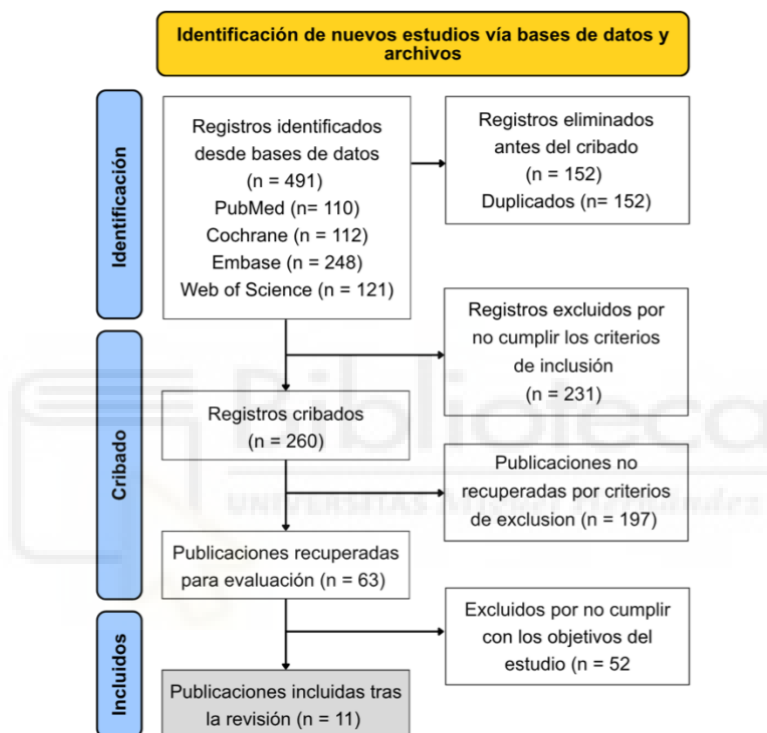


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA

A lo largo de los siguientes puntos, se van a tratar los distintos aspectos claves de la enfermedad y los estudios que la investigan.

1.Resultados de Discapacidad a Largo Plazo (5-10 años)

La evidencia derivada de estudios observacionales de vida real y registros nacionales destaca la superioridad de la terapia intensiva temprana (EIT) sobre la estrategia de escalada (ESC) en la prevención de la acumulación de discapacidad física. Lo más relevante es la "ventana de oportunidad terapéutica"(6). Si se usa un tratamiento de alta eficacia en fases tempranas, es

posible modificar la biología de la enfermedad antes de que el daño inmunomediado acumulado cruce un umbral que conduzca a una discapacidad neurológica progresiva y sostenida (6). Los datos indican que el control temprano y eficaz de la inflamación no solo reduce la frecuencia de los brotes, sino que es determinante para frenar los mecanismos de neurodegeneración que se manifiestan en el largo plazo (7).

2.El Meta-análisis Global

Un meta-análisis sistemático reciente integró datos de siete estudios internacionales que incluyeron a 3.467 participantes con EMRR. Los resultados revelaron una reducción del 30 % en el riesgo de empeoramiento de la discapacidad, medida por la escala EDSS, tras 5 años de seguimiento en el grupo de tratamiento intensivo temprano (EIT) en comparación con el grupo de escalada (ESC) (Riesgo Relativo 0.7; $p < 0.001$). A pesar de que el acceso a terapias de alta eficacia y las prácticas de prescripción varían significativamente entre países (como Reino Unido, Dinamarca, Italia o EE. UU.), el beneficio de la estrategia intensiva para frenar la progresión de la escala EDSS se mostró consistente en todos los territorios analizados. Además, el modelo económico derivado de este análisis estimó que la EIT logra un incremento de 0,03 puntos en los años de vida ajustados por calidad (QALY) en cinco años (8).

2.2. Impacto a la década (Registro Italiano)

Este estudio italiano (9) recoge información de 10 años. Los pacientes se distribuyeron en dos grupos. El primero de ellos (cohorte de EIT) inició el tratamiento con fármacos de alta eficacia, como el natalizumab, ocrelizumab, cladribina, fingolimod y mitoxantrona. El segundo de los grupos, inició el tratamiento con medicamentos de media eficacia, como la azatioprina, productos de interferón-beta, acetato de glatiramo, teriflunomida y fumarato de dimetilo, además no hubo un cambio de tratamiento a medicamentos de alta eficacia hasta pasado, al menos, un año (9).

El análisis está basado en una cohorte masiva de 4.878 pacientes y permitió evaluar las trayectorias de discapacidad con un seguimiento de hasta 10 años. Tras realizar un emparejamiento por puntuación de propensión para

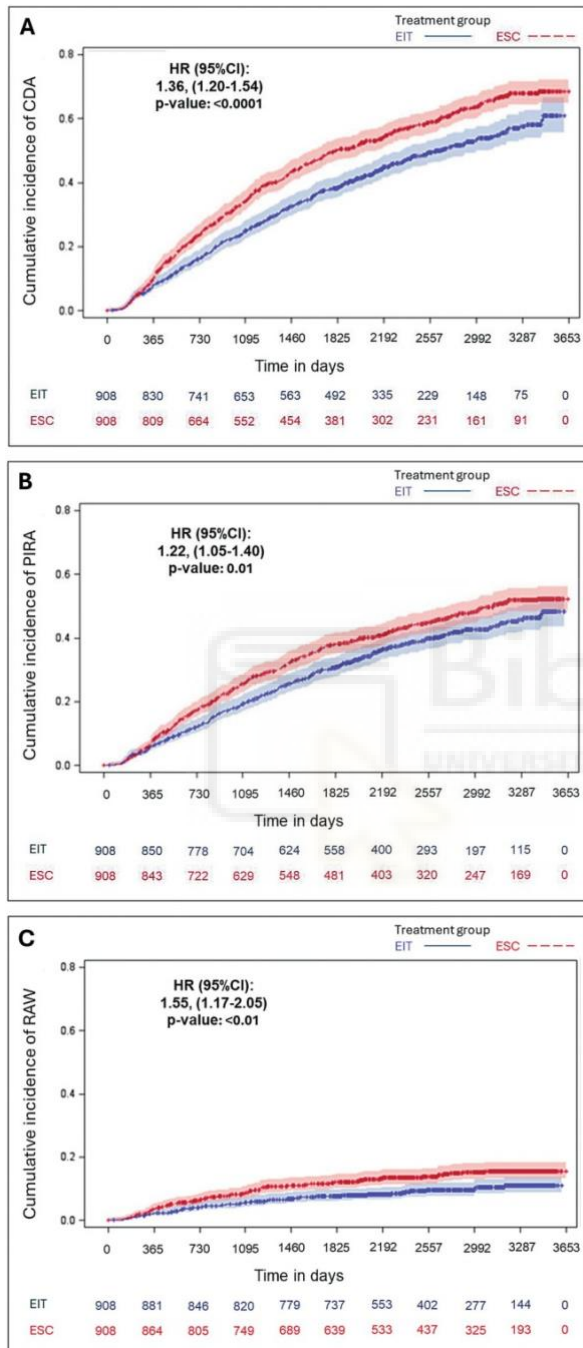


Figura 2. Kaplan-Meier curves for the probabilities of reaching the outcomes CDA (A), PIRA (B) and RAW (C) (9)

asegurar la comparabilidad (908 pares), se confirmó que la progresión de la discapacidad es significativamente más lenta con EIT.

El riesgo de eventos de acumulación de discapacidad acumulada (CDA), progresión independiente de brote (PIRA) y empeoramiento asociado a la recaída (RAW) fue significativamente mayor en el grupo ESC en comparación con el grupo EIT. Los modelos de riesgos proporcionales indicaron que la ESC se asoció con una relación de riesgo (HR) de 1,36 (IC del 95 %: 1,20-1,54; $p < 0,0001$) para CDA, 1,22 (IC del 95 %: 1,05-1,40; $p = 0,0074$) para PIRA y 1,55 (IC del 95 %: 1,17-2,05; $p = 0,0021$) para RAW. Las curvas KM para las probabilidades de alcanzar los resultados CDA, PIRA y RAW se muestran en la Figura 2. Estos hallazgos subrayan la eficacia de la EIT para reducir la progresión de la discapacidad asociada a la recaída e independiente de la recaída.

Los dos grupos de pacientes empezaron con un nivel de discapacidad similar, siendo 2,52 para el grupo ESC y 2,45 para el EIT. A lo largo de los 10 años, los valores medios anuales de EDSS fueron más altos en el grupo ESC que en el EIT ($p < 0,01$). El primer año, la diferencia favorecía al grupo intensivo (-0,16 puntos), al 5º año, la diferencia aumentó a -0,46 puntos y el 10º año la diferencia llegó a -0,63 puntos. Esto quiere decir que, el grupo EIT, al décimo año, en comparación con el grupo ESC, presentó una acumulación de discapacidad significativamente menor, logrando mantener un nivel de funcionalidad neurológica mucho más estable y disminuyendo más de medio punto (0,63) en la escala EDSS en comparación con quienes siguieron la estrategia de escalada (Figura 3).

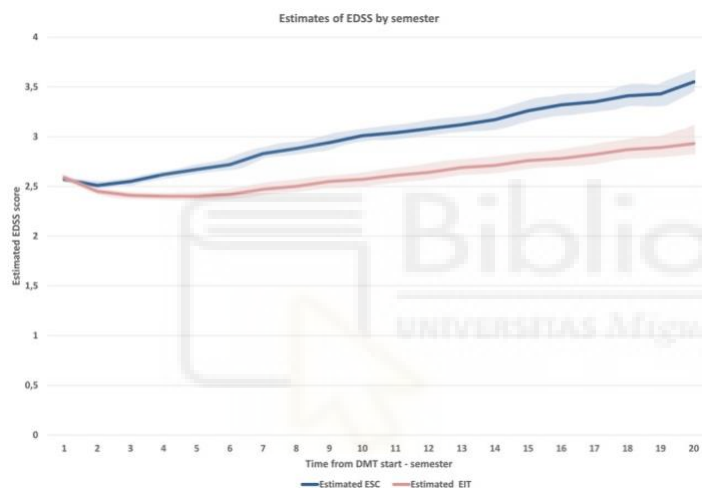


Figura 3. Comparación entre las trayectorias de discapacidad de los grupos ESC y EIT construidas a través de las puntuaciones EDSS estimadas por semestre de seguimiento (9)

La estrategia de escalada se asoció con riesgos significativamente mayores en múltiples indicadores de progresión:

- Acumulación de discapacidad confirmada (CDA): Un riesgo 36 % mayor (Hazard Ratio (HR) 1,36; $p < 0,0001$).
- Progresión independiente de la actividad de brotes (PIRA): Un riesgo 22 % mayor (HR 1,22; $p = 0,0074$).
- Empeoramiento asociado a brotes (RAW): Un riesgo 55 % mayor (HR 1,55; $p = 0,0021$) (9).

3. Control de la actividad inflamatoria: brotes y resonancia

3.1. Tasa de recaídas anualizada (TRA)

En el estudio realizado en Noruega, los pacientes bajo la estrategia de alta intensidad experimentaron un riesgo menor de brotes de un 70 %, con un HR de 0,30 (IC del 95 %: 0,17-0,54; $p < 0,001$) en comparación con el grupo de escalada. Por otro lado, se vio que para los dos grupos de tratamiento, tener 40 años o más redujo significativamente el riesgo de recaída, con un HR de 0,54 (IC del 95 %: 0,35-0,84; $p = 0,006$). Además, cada recaída antes del inicio del tratamiento aumenta un 34 % el riesgo de sufrir una nueva recaída tras el inicio de este, con un HR de 1,34 (IC del 95 %: 1,11-1,61; $p = 0,002$) (10).

Por su parte, el Registro Austriaco (11) mostró una TRA estimada de 0,09 para el grupo EIT frente a 0,4 para el grupo ESC, lo que representa una disminución del 78 % en la probabilidad de recaídas (IRR = 0,22; IC del 95 % 0,16-0,30; $p < 0,001$). Analizando el tiempo hasta la primera recaída tras el inicio de tratamiento, se observó un HR de 0,17 (IC del 95 % 0,13-0,22; $p < 0,001$) lo que supone una disminución del riesgo de recaídas del 83 % para los pacientes del grupo EIT (11).

Por otro lado, las tasas medias anualizadas de recaída revelaron un TRA de 0,39 (SE 0,12) para los pacientes que tenían como tratamiento el dimetilfumarato o la teriflunamida (medicamento de media eficacia), en cambio, al modificar el fármaco por uno de alta eficacia, la tasa fue de 0,04 (SE 0,02) (11).

Se vio que, los pacientes con la terapia EIT redujeron un 45 % la probabilidad de que el paciente sufra un empeoramiento permanente de su discapacidad en comparación con la estrategia tradicional de ir subiendo la potencia del fármaco poco a poco, tanto a las 12 semanas (HR: 0,55, IC del 95 % 0,40-0,76; $p < 0,001$) como a las 24 semanas (HR: 0,55, IC del 95 % 0,39–0,78; $p < 0,001$). En cambio, no hubo diferencia significativa en la regresión sostenida de EDSS entre los dos grupos de tratamiento (11).

Al comparar los registros de Suecia (predominio de EIT) y la República Checa (predominio de ESC) (12), se observó que los pacientes suecos tenían un riesgo de recaída un 66 % menor (HR 0,34; $p < 0,001$). La tasa anual de recaídas fue de 0,056 para los pacientes suecos y de 0,199 para los checos.

Para comprobar que la diferencia de tasas fue por el fármaco elegido y no por la población, compararon únicamente el medicamento y, los pacientes que iniciaron con EIT tuvieron un riesgo de brotes un 83 % menor que los que empezaron con fármacos suaves ($p < 0,001$; HR 0,17; IC del 95 %: 0,13 a 0,21) (12).

En Gales (6), aquellos que iniciaron un tratamiento modificador de la enfermedad (TME) de eficacia moderada, pero que posteriormente lo intensificaron a un agente de alta eficacia, presentaron una TRA previa al tratamiento de 1,2 (RIC, 0,7-2,1) en comparación con 0,7 (RIC, 0,4-1,2) en aquellos que continuaron con un TME de eficacia moderada ($p < 0,001$). Por otro lado, se vio que la tasa de recaídas anualizada disminuyó en todos los grupos tras la introducción de un tratamiento modificador de la enfermedad (TME), es decir, independientemente del grupo de tratamiento, al introducir un fármaco de este tipo, se vio mejoría de la enfermedad en los pacientes. Tras el TME, la TRA fue de 0,16 (RIC: 0-0,5) en el grupo ESC y de 0 (RIC: 0-0,3) en el grupo EIT ($p = 0,02$) (6).

Dentro del grupo ESC, la TRA tras el tratamiento inicial fue de 0,9 (RIC: 0,7-1,5) y tras la intensificación del tratamiento con TME de alta eficacia, la TRA disminuyó a 0 (RIC: 0-0,2). En cambio, los pacientes que continuaron con el tratamiento de moderada eficacia, la TRA fue de 0,11 (RIC: 0-0,4 ; $p = 0,01$) (6).

En el estudio llevado a cabo en Finlandia (13), se observó que, los pacientes del grupo EIT redujeron la tasa de brotes a los 3 años un 69 % y a los 5 años un 75 %, mientras que los del grupos ESC a los 3 años la redujeron un 45 % y a los 5 años un 64 %. Al analizar cuánto tardaban los pacientes en tener su primer brote tras iniciar la medicación, los resultados a los 5 años fueron que, el grupo EIT tenía una probabilidad del 34,6 % y el grupos ESC un 47,2 % (13).

Este otro estudio compara dos estrategias nacionales, la de Suecia, que apuesta por comenzar el tratamiento con medicamentos de alta eficacia y la de Dinamarca, que sigue el protocolo de escalada (14). Al inicio del estudio, la actividad de la enfermedad medida por los brotes era comparable entre ambos países. En los 12 meses previos al inicio del tratamiento, la media de brotes fue

de 0,5 tanto en Dinamarca como en Suecia y en los 24 meses previos, la media fue de 0,6 en ambos países (14).

Con respecto a la TRA, Suecia presentó una de 0,078, mientras que en Dinamarca fue de 0,190 ($p < 0,001$). Esto representa una reducción de más del 50% en la tasa anualizada de brotes en los pacientes suecos en comparación con los daneses. Esta diferencia se acentuó en el periodo más reciente (pacientes que iniciaron tratamiento en 2015-2016), donde Suecia registró una TRA de 0,071 frente al 0,196 de Dinamarca (14).

Por último, el tiempo hasta el primer brote tras el inicio del tratamiento, la estrategia sueca se asoció con una mayor proporción de pacientes que permanecieron libres de brotes durante el tiempo de seguimiento en comparación con la estrategia de escalada danesa (14).

3.2. Actividad en Resonancia Magnética (RM)

En el ensayo DELIVER-MS (15) los autores argumentan que la medida de la pérdida de volumen cerebral, obtenida mediante RM, es la prueba que permite predecir con mayor precisión la discapacidad futura y, muestran su correlación con la progresión en la escala EDSS en múltiples estudios con seguimientos de entre 2 y 10 años. Adicionalmente, la pérdida de volumen cerebral se asocia de forma significativa con el deterioro de la función cognitiva, incluyendo velocidad de procesamiento, memoria verbal y memoria a corto plazo, así como con la fatiga física y cognitiva (15). A lo largo de los siguientes estudios, se muestra la variabilidad obtenida en los resultados radiológicos al contrastar las diferentes estrategias de tratamiento.

En el estudio realizado en Noruega (10), el riesgo de desarrollar nuevas lesiones en T2 y lesiones captantes de gadolinio (GD1+), se redujo un 77 % en el grupo de tratamiento EIT frente al grupo de escalada, con una Hazard Ratio ajustada de 0,23 (IC 95 %: 0,12–0,44; $p < 0,001$). El ajuste multivariante incluyó edad, sexo, duración de la enfermedad, carga lesional basal en T2 (> 10 lesiones), número de recaídas previas al inicio del tratamiento y número de sistemas neurológicos afectados al diagnóstico. El número de recaídas previas

al inicio del tratamiento se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de nueva actividad en RM (HR = 1,38; IC 95 %: 1,13–1,68; $p = 0,004$) (10).

En la misma línea, el estudio llevado a cabo en Finlandia (13), se observó que, en el momento de iniciar el tratamiento, los pacientes del grupo EIT presentaban una carga lesional en RM significativamente mayor que los del grupo de ESC: el 55,2 % tenía lesiones activas captantes de gadolinio frente al 20,0 % del grupo ESC ($p < 0,001$) y el 32,5 % (del grupo EIT) presentaba más de 9 lesiones T2 frente al 8,1 % (del grupo ESC) ($p < 0,001$). Una mayor carga lesional basal en RM se asocia con un peor pronóstico evolutivo y el grupo que inició tratamiento altamente efectivo partía, desde el punto de vista radiológico, de una situación clínicamente más desfavorable. A pesar de esta desventaja inicial, los resultados obtenidos fueron superiores en este grupo, lo que sugiere que el beneficio real del tratamiento altamente efectivo precoz podría ser incluso mayor del observado, ya que los datos están sesgados en contra de este grupo desde el inicio (13).

4. El Concepto de NEDA (Sin Evidencia de Actividad de la Enfermedad) como medida de eficacia terapéutica

El estudio noruego (7), evaluó la eficacia de las estrategias de tratamiento en la EMRR utilizando el criterio NEDA (sin evidencia de actividad de la enfermedad) como medida principal de resultado, en una cohorte poblacional (registro BOT-MS, $n = 694$ pacientes, 1.146 iniciaciones de tratamiento). El estado NEDA se definió como la ausencia simultánea de recaídas clínicas, nueva actividad en RM (incluyendo nuevas lesiones T2 o lesiones captantes de gadolinio) y progresión en la escala EDSS durante el período evaluado (7).

Los pacientes fueron clasificados según el tipo de tratamiento inicial: fármacos de alta eficacia (natalizumab, fingolimod y alemtuzumab) o de eficacia moderada (interferones, acetato de glatirámico, teriflunomida y dimetil fumarato).

Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes entre ambas estrategias. Entre los pacientes que iniciaron tratamiento de alta eficacia como primer fármaco, el 68,0 % alcanzó NEDA al año 1 y el 52,4 % al año 2, frente al 36,0 % y el 19,4 %, respectivamente,

de los que iniciaron con fármacos de eficacia moderada ($p < 0,001$). La odds ratio ajustada de alcanzar NEDA con tratamiento de alta eficacia como primer fármaco fue de 3,9 (IC 95 %: 2,4–6,1; $p < 0,001$) al año 1 y de 4,6 (IC 95 %: 2,8–7,6; $p < 0,001$) al año 2, tras ajuste por sexo, edad al inicio del tratamiento y tiempo desde el inicio de los síntomas (7).

Tras el análisis, se vio la ventaja del tratamiento de alta eficacia en los pacientes con riesgo medio y alto de actividad de enfermedad, que representaban el 87,6 % de la muestra. En el subgrupo de alto riesgo, la odds ratio de alcanzar NEDA al año 1 con tratamiento de alta eficacia como primer fármaco fue de 6,2 (IC 95 %: 3,0–13,0; $p < 0,001$), y de 5,9 (IC 95 %: 2,8–12,5; $p < 0,001$) al año 2. En el subgrupo de riesgo medio, las odds ratios fueron de 2,4 (IC 95 %: 1,3–4,6; $p = 0,008$) al año 1 y de 3,0 (IC 95 %: 1,4–6,5; $p = 0,005$) al año 2. En los pacientes de bajo riesgo, la diferencia no alcanzó ser estadísticamente significativo en ninguno de los dos puntos temporales (7).

Tras comparar los fármacos de alta eficacia individualmente con los de media eficacia (interferones y acetato de glatirámico) se vio que natalizumab presentó la odds ratio más elevada para alcanzar NEDA como primer tratamiento, con un valor de 7,4 (IC 95 %: 3,5–15,4; $p < 0,001$) al año 1 frente a los inyectables de primera generación (interferones y acetato de glatirámico). Fingolimod y alemtuzumab también mostraron odds ratios significativamente superiores a los inyectables como primer fármaco. Por el contrario, teriflunomida y dimetilfumarato no demostraron odds ratios significativamente mejores que los inyectables al año 1 o 2 cuando se usaban como primer tratamiento, aunque sí lo hicieron cuando se empleaban como segundo fármaco (7).

En cuanto a la secuencia de tratamiento, la odds ratio de alcanzar NEDA disminuyó progresivamente con cada línea terapéutica, es decir, cuanto más avanzada está la enfermedad en el momento en que se introducen los fármacos de alta eficacia, menos probabilidad de alcanzar el estado NEDA. Al introducir el fármaco de alta eficacia como segunda línea terapéutica, la odds ratio del tratamiento de alta eficacia frente al de eficacia moderada fue de 2,5 (IC 95 %: 1,7–3,9; $p < 0,001$) al año 1 y de 3,5 (IC 95 %: 2,1–5,6; $p < 0,001$) al año 2. Como

tercera línea el fármaco de alta eficacia, la diferencia dejó de ser estadísticamente significativa (OR 1,5; IC 95 %: 0,8–2,9; $p = 0,25$) al año 1 (7).

5. Seguridad y Tolerabilidad

5.1. Eventos adversos graves

Durante décadas, la estrategia de escalada se sustentó en que, los fármacos de primera línea (interferones beta, acetato de glatirámico, teriflunomida y dimetil fumarato) se consideraban seguros por su larga trayectoria clínica y sus mecanismos de acción relativamente selectivos. Los fármacos de alta eficacia, fueron asociados con perfiles de riesgo más complejos, con efectos adversos como inmunosupresión sistémica, riesgo de infecciones oportunistas, autoinmunidad secundaria y, en el caso de natalizumab, el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) por el virus John Cunningham (VJC).

En el estudio de meta-análisis (8), se analizó datos de siete estudios con 3.467 participantes. Solo dos estudios aportaron datos de seguridad comparativa, con un total de 1.118 participantes. El RR fue de 1,92 (IC 95 %: 0,38–9,72; $p = 0,4324$), lo que indica que no existió diferencia estadísticamente significativa en la proporción de eventos adversos graves entre ambas estrategias. Esto sugiere un perfil de seguridad similar entre ambas estrategias (8). A pesar de los resultados, este estudio no puede ser concluyente, ya que, los estudios de los que extrae la información son muy diferentes, no usan los mismos fármacos, ni la gravedad de efectos adversos se define de igual manera.

5.2. Discontinuación del tratamiento

El estudio que compara las estrategias nacionales de Suecia y Dinamarca (14), mostró que, la tasa de discontinuación del primer fármaco fue del 69,6 % en la cohorte danesa (ESC) frente al 63,0 % en la cohorte sueca (EIT), con una reducción del 22 % en la tasa de discontinuación asociada a la estrategia sueca (HR 0,78; IC 95 %: 0,71–0,68; $p < 0,001$). La razón más frecuente de discontinuación del tratamiento fue, para el grupo ESC, la falta de eficacia del

tratamiento (37,4 %), en cambio, la razón del grupo EIT fueron los efectos adversos (34,5 %) (14).

En cambio, en uno de los estudios realizados en Noruega (10), evidencia que la estrategia de alta eficacia desde el diagnóstico redujo el riesgo de discontinuación del primer DMT en un 67 % respecto a la estrategia de escalada (HR 0,33; IC 95 %: 0,25–0,45; $p < 0,001$). Al analizar, se vio que la edad mayor de 40 años fue un factor protector (HR 0,77; $p = 0,037$), mientras que el sexo femenino incrementó el riesgo (HR 1,54; $p = 0,003$). Esto puede deberse a la planificación del embarazo (por la incompatibilidad del embarazo con algunos de los fármacos) y efectos secundarios como la rubefacción o la alopecia. Adicionalmente, en el grupo que comenzó con fármacos de baja eficacia, 19 de 38 pacientes cambiaron por efectos secundarios, frente a 4 por fracaso terapéutico, lo que indica que, los efectos adversos representan la causa más frecuente de abandono de los fármacos menos eficaces (10).

En el estudio que compara los registros nacionales de la República Checa y Suecia (12), el análisis de las razones de cambio de tratamiento mostró que el 54 % de los pacientes checos (estrategia ESC) cambiaron por falta de eficacia, mientras que entre los pacientes suecos (estrategia EIT), el 14,96 % cambiaron por efectos adversos. Tras ocho años de seguimiento, el 68 % de los pacientes suecos permanecían sin necesidad de cambio de tratamiento, frente al 40 % de los pacientes checos (12).

Por último, el estudio austriaco (11), los datos que aportó sobre las razones de interrupción fueron los siguientes: en el grupo EIT, las principales causas de interrupción fueron el deseo del paciente ($n=95$), la progresión de la enfermedad ($n=86$), la estabilidad clínica ($n=36$) y los eventos adversos ($n=34$). En el grupo ESC, las causas principales para escalar el tratamiento incluyeron actividad inflamatoria ($n=305$), deseo del paciente ($n=121$) y eventos adversos ($n=49$) (11).

5.3. Avances en la gestión de riesgos y monitoreo específico

En Noruega los tres hospitales incluidos en ese estudio utilizaban natalizumab de forma frecuente y mantenían un protocolo de determinación dos veces al año del índice de anticuerpos anti-VJC y suspensión del fármaco en aquellos pacientes con niveles elevados. El resultado fue que ninguno de los pacientes tratados con este fármaco, experimentó un caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva. También, en este estudio, cita artículos que proponen alargar el tiempo entre dosis (en lugar de administrar cada 4 semanas, hacerlo cada 6) para así reducir el riesgo de sufrir este efecto adverso (7).

El alemtuzumab presenta efectos adversos autoinmunes. Estos son: la enfermedad tiroidea autoinmune, la trombocitopenia inmune y, en menor frecuencia, la nefropatía por anticuerpos anti-membrana basal glomerular. Los datos del estudio llevado a cabo en Gales, el 47 de los 100 pacientes tratados con alemtuzumab desarrolló alguna manifestación autoinmune, sin embargo, ninguno de estos pacientes experimentó infecciones graves ni murió como consecuencia del tratamiento (6).

El estudio finlandés (13) especifica que los pacientes tratados con alemtuzumab son monitorizados estrechamente durante cinco años tras el inicio del tratamiento, periodo que es cuando mayor riesgo hay para el desarrollo de autoinmunidad secundaria. Este seguimiento prolongado permite que las complicaciones sean detectadas en estadios tempranos y tratadas antes de producir daño irreversible. Este estudio no registró muertes en los 154 pacientes del grupo de alta eficacia durante el periodo de seguimiento (13).

Por último, los avances en las pautas de vacunación previa al inicio de fármacos anti-CD20 (como ocrelizumab o rituximab) y el cribado de enfermedades infecciosas latentes han sido fundamentales para normalizar el uso temprano de estos DMT (8).

6. Análisis de Costo-Efectividad

El análisis económico del tratamiento de la esclerosis múltiple debe equilibrar el precio de los fármacos modificadores de la enfermedad de alta eficacia con los ahorros debidos a la prevención la progresión de la discapacidad. La evidencia sugiere que, a pesar de la inversión inicial, la terapia intensiva temprana puede ser económicamente viable y, en muchos casos, más eficiente que la estrategia de escalada a largo plazo.

6.1. Modelado de Salud y Calidad de Vida (QALY)

Para evaluar el coste-efectividad, los investigadores utilizan modelos de Markov basados en los estados de la escala EDSS (del 0 al 9) y miden los resultados en Años de Vida Ajustados por Calidad (QALY).

- Ganancia en calidad de vida: el meta-análisis sistemático (8) determinó que los pacientes que siguen una estrategia EIT logran un incremento estimado de 0,03 puntos en QALY en 5 años en comparación con aquellos en ESC (8).
- Predicción de discapacidad: la estrategia EIT reduce el riesgo de empeoramiento de la EDSS en un 30%, los pacientes permanecen más tiempo en estados de menor discapacidad y esto se relaciona con una mejor calidad de vida y menores costes de cuidados sanitarios indirectos (8).

6.2. Comparativa de costes a 5 años

Tras el análisis económico se vio que, el coste total de la atención, no depende únicamente del precio del fármaco, sino de la trayectoria clínica del paciente.

- Coste de la estrategia ESC: se estima que el coste medio de los DMT de eficacia baja a moderada (inyectables y algunos orales) es de aproximadamente £60.588 (69.901,28 €) en un periodo de 5 años (8).
- Coste de la estrategia EIT: el grupo tratado con terapia intensiva temprana mostró una reducción de costes de £1,506 (1.737,49 €) por paciente en 5 años. Este ahorro se explica porque, la mayor eficacia del tratamiento reduce la necesidad de intervenciones por brotes, hospitalizaciones y servicios de apoyo por discapacidad progresiva (8). Esto podría respaldarlo el estudio

llevado a cabo en Austria (11), ya que, documentó tasas anuales de recaída de 0,09 en el grupo EIT frente a 0,40 en el grupo ESC, lo que representa una reducción del 78 % en la probabilidad de recaída para el grupo de alta eficacia. Aunque el artículo no cuantifica el coste de cada recaída, los episodios de recaída en EM generan costes directos por hospitalización o atención en urgencias, administración de corticoides intravenosos, evaluaciones de neuroimagen y atención rehabilitadora, así como costes indirectos por baja laboral y pérdida de productividad. La reducción sustancial en la tasa de recaídas asociada a la estrategia EIT constituye por tanto una fuente adicional de ahorro económico no capturada en los modelos que se centran únicamente en la progresión de la discapacidad medida por EDSS (11).

El estudio de italiano (9) hace un seguimiento de 10 años, aportando una perspectiva que refuerza esta lógica: la diferencia entre grupos EIT y ESC no solo no se redujo con el tiempo, sino que se amplió progresivamente, alcanzando -0,63 puntos a los 10 años (IC 95 %: -0,83 a -0,43; $p < 0,0001$). Aunque este estudio no realizó análisis económico, la creciente diferencia en discapacidad sugiere que el beneficio económico del modelo a 5 años podría estar infraestimando el beneficio real si alargamos el análisis en el tiempo (9).

6.3. Umbrales de coste-efectividad y fármacos específicos

No todos los fármacos de alta eficacia son igualmente coste-efectivos. El modelo establece un umbral de aproximadamente £62,994 (72.677,12 €)(considerando la disposición a pagar por el incremento de QALY) para que un DMT de alta eficacia se considere una opción económicamente preferible frente a la escalada (8).

- Terapias que cumplen los criterios: según los estudios analizados, el rituximab, el natalizumab (en pautas de dosificación de intervalo extendido), el alemtuzumab y la cladribina se identificaron como opciones coste-efectivas.

- Terapias con desafíos de costes: otros fármacos como el ocrelizumab (a dosis estándar de 300mg) superaron el umbral de coste-efectividad en algunos modelos específicos de 5 años, lo que resalta la importancia de las estrategias de precios y dosificación.

6.4. Estrategias que reducen el coste sin comprometer la eficacia

Existen varios mecanismos que han permitido que la EIT sea más accesible para los sistemas de salud:

Uno de los casos de optimización económica dentro de la estrategia EIT es el natalizumab y el modelo *extended interval dosing* (EID). El coste de natalizumab en dosis estándar (cada 4 semanas) a 5 años asciende a £95.800 (110.525,90 €), superando ampliamente el umbral de £62.994 (72.686,89 €) para el coste-efectividad. Sin embargo, cuando se administra en intervalos prolongados, cada 6 semanas o más, a partir del primer año de tratamiento, se reduce el coste a £67.800 (78.232,39 €), un 29 % a lo largo de 5 años. Esta estrategia mantiene la eficacia clínica, reduce el riesgo de LMP y el coste es similar al umbral establecido (8).

Por otro lado, otra de las estrategias es el cambio de fármaco. En el caso del ocrelizumab (anti-CD20), su coste a los 5 años es de £54.240 (62.585,91 €). Aunque esté por debajo del umbral, hay una alternativa, que es el uso de rituximab (anti-CD20), el cual tiene un coste de £34.920 (40.293,14 €) a los 5 años (8). Este medicamento, fue utilizado en la estrategia de Suecia, siendo el fármaco de alta eficacia más elegido como primera línea (14).

Por último, también se ha usado la estrategia de inducción con los medicamentos alemtuzumab y cladribina. Estos tienen un coste a los 5 años de £56.360 (65.032,11 €) y £49.128 (56.687,33 €) respectivamente. Se administran en ciclos breves y no requieren administraciones continuadas (8). Todos estos resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Tabla resumen de precios por DMT de alta eficacia (8).

Fármaco	Coste a los 5 años (£)	Coste a los 5 años (€)	¿Coste-efectivo?
Natalizumab	95.800	110.525,90	No
Natalizumab EID	67.800	78.232,39 €	Si
Rituxumab	54.240	40.293,14 €	Si
Ocrelizumab	34.920	40.293,14 €	Si
Cladribina	49.128	56.687,33 €	Si
Alemtuzumab	56.360	65.032,11 €	Si

7. Estrategias de escalada óptimas

Para la mayoría de los pacientes que iniciaron su tratamiento con fármacos de baja eficacia, la evidencia científica actual propone que la estrategia de transición no debe ser necesariamente lineal. El debate que se plantea se centra en si el escalado debe ser gradual o si debe pasar directamente a medicamentos de alta eficacia una vez que se detecta actividad de la enfermedad.

7.1. Escalado directo a alta eficacia

Un estudio del registro suizo (16) sugiere que, cuando es necesario cambiar desde un fármaco de baja eficacia, saltar directamente a uno de alta eficacia es mejor a un escalado gradual (pasando por el de eficacia media). El escalado a alta eficacia se asoció con un menor riesgo de brotes (HR 0,67) comparado con el cambio a eficacia moderada (16).

Los datos de registros nacionales sugieren que, una vez que un fármaco de baja eficacia falla, la ruta más efectiva para estabilizar al paciente es la más potente disponible.

El estudio del registro Suizo (16) confirmó que escalar directamente a terapias de alta eficacia es significativamente superior a un escalado a eficacia moderada. Los pacientes que saltaron directamente a alta eficacia tuvieron un riesgo de brotes un 33 % menor que aquellos que pasaron a fármacos de eficacia media (HR 0,67; IC 95 %: 0,47–0,95; $p = 0,027$). Además, no se encontró una

diferencia significativa en el riesgo de brotes entre los pacientes que escalaron a eficacia moderada y el grupo de control que mantuvo terapias de baja eficacia. Esto sugiere que el escalado a fármacos de eficacia moderada puede no ser suficiente para modificar la enfermedad en pacientes que muestran actividad agresiva (16).

7.2. El fracaso del escalado tardío

Uno de los mayores riesgos de la estrategia de escalado es el retraso en la escalada a fármacos más potentes, lo que puede provocar que el paciente sufra daños irreversibles antes del cambio a fármacos más potentes.

En la cohorte de Gales (6), se vio que, el 60 % de los pacientes que escalaron a terapias de alta eficacia ya habían alcanzado una acumulación sostenida de discapacidad mientras aún recibían su fármaco inicial de eficacia moderada (6).

El retraso en el escalado eficaz provoca un aumento de puntuación más rápido en la escala EDSS. En el modelo danés (14) de escalado, el tiempo medio para alcanzar un EDSS 4 fue de 2,6 años, mientras que en el modelo sueco de intervención más agresiva y temprana, este hito se retrasó significativamente hasta los 3,9 años (14).

DISCUSIÓN

Según los resultados obtenidos de los estudios, se podría confirmar que, el algoritmo de tratamiento que basa su estrategia en iniciar con fármacos de alta eficacia, es superior al de escalada en relación a la prevención de acumulación de discapacidad a largo plazo en todos los aspectos analizados en el presente trabajo.

El conjunto de datos analizados demuestra reducciones en las tasas anualizadas de brotes. El registro austriaco (11) cifró una reducción del 78 % en la probabilidad de recaída con EIT frente a ESC (11), mientras que el estudio noruego (10) reportó una disminución del riesgo de nuevas lesiones en resonancia magnética del 77 % (10). Estos resultados son coherentes con la

hipótesis de la "ventana de oportunidad terapéutica" la cual hace referencia a que, la intervención durante las fases iniciales de la enfermedad con medicamentos de alta eficacia, permite modificar la biología de esta antes de que el daño acumulado supere un umbral crítico y los procesos neurodegenerativos se vuelvan progresivos e irreversibles.

El meta-análisis (8) que integra datos de siete estudios internacionales confirma una reducción del 30 % en el riesgo de empeoramiento de la discapacidad medida por la escala EDSS a los cinco años (RR 0,70; $p < 0,001$) (8). El registro italiano (9) que hace una valoración de 10 años, muestra que la diferencia en EDSS entre ambas estrategias se amplió progresivamente (9). Esto refuerza que, los beneficios de la EIT no solo ayudan en el control de la inflamación aguda, sino que intervienen en los mecanismos de neurodegeneración, concretamente sobre la progresión independiente de la actividad de brotes (PIRA), que es la principal responsable de la acumulación de discapacidad en la vida real.

En cuanto a la estrategia de escalada óptima, los datos del registro suizo (16) sugieren que, cuando un fármaco de primera línea fracasa, el salto directo a terapias de alta eficacia es superior al escalado gradual a eficacia intermedia (HR 0,67; $p = 0,027$ para el riesgo de brotes) (16). Esto, muestra que los fármacos de eficacia moderada pueden resultar insuficientes en pacientes con actividad inflamatoria persistente. Además, el estudio galés (6) evidenció que hasta el 60 % de los pacientes que finalmente escalaron a alta eficacia ya habían acumulado discapacidad sostenida durante el período previo con tratamiento moderado (6), lo que resalta que el retraso terapéutico tiene un coste a nivel neurológico.

Respecto a la seguridad, los resultados del meta-análisis (8) no identificaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de eventos adversos graves entre ambas estrategias (RR 1,92; IC 95 %: 0,38–9,72; $p = 0,43$), aunque este análisis se basa en tan solo dos estudios, lo que limita la

potencia estadística de esta comparación (8). No obstante, cabe destacar que la principal causa de discontinuación en el grupo ESC fue la falta de eficacia terapéutica (37,4–54 %), mientras que en el grupo EIT fue la aparición de efectos adversos (14–34,5 %) (14), lo que sugiere que los fármacos de alta eficacia, cuando se seleccionan adecuadamente y se monitorizan, presentan una clínica comparable o incluso superior a los tratamientos convencionales. Además, protocolos específicos de seguimiento, como la determinación periódica del índice de anticuerpos anti-VJC en pacientes con natalizumab o la monitorización prolongada de autoinmunidad secundaria con alemtuzumab, han demostrado ser eficaces para minimizar los riesgos más graves asociados estos fármacos (6) (13).

Durante los últimos años, se está tratando de individualizar el tratamiento, buscando indicadores que aporten información sobre el curso de la enfermedad. Se busca analizar si hay nueva actividad inflamatoria y nuevos procesos de neurodegeneración para asegurar si el tratamiento está siendo efectivo.

El sNfL es una proteína estructural del citoesqueleto neuroaxonal liberada al líquido cefalorraquídeo y, en menor proporción, al torrente sanguíneo, tras daño neuronal (17). Estudios han demostrado que los niveles de sNfL se encuentran elevados hasta seis años antes de la aparición de los primeros síntomas clínicos, y que se relaciona con marcadores de actividad inflamatoria aguda, incluidas las lesiones captantes de gadolinio y las nuevas lesiones T2 en resonancia magnética (18). Tras el inicio de tratamiento, los niveles descienden de manera proporcional a la eficacia del fármaco empleado, siendo la mayor reducción con fármacos de alta eficacia (alemtuzumab, natalizumab, Ocrelizumab) y la menor con terapias de baja o moderada eficacia (17). Gracias al desarrollo de ensayos ultrasensibles como la tecnología Simoa, es posible cuantificar concentraciones en rango de picogramos por mililitro a partir de muestras de sangre periférica, lo que elimina la necesidad de punciones lumbares repetidas y facilita su implementación en la práctica clínica habitual (17).

Gracias a la posibilidad de detectar los neurofilamentos en sangre periférica, se puede ver actividad subclínica en pacientes clasificados como NEDA según criterios clínicos y radiológicos. Un estudio estableció que una puntuación Z del sNfL superior a 1,5 (ajustada para edad e índice de masa corporal) se asocia con un incremento del riesgo de actividad clínica o radiológica futura en el año siguiente (OR 3,15; IC 95 %: 2,35-4,23), incluso en pacientes aparentemente estables (OR 2,66; IC 95 %: 1,08-6,55) (19). Esto hace que los sNfL sean una herramienta para identificar pacientes con respuesta infraterapéutica antes de que se convierta en deterioro clínico irreversible.

Junto al sNfL, la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) ha adquirido relevancia progresiva como marcador complementario. Esta se relaciona con la activación astrocítica propia de los estadios progresivos de la enfermedad y, concretamente, con la progresión independiente de brotes. La combinación de ambos biomarcadores un mejor control de los mecanismos patológicos de la enfermedad: niveles elevados de GFAP y de sNfL normal o bajo se ha asociado con un de progresión (HR 2,38–2,44), con un perfil de actividad neurodegenerativa (18).

A pesar de los avances en los biomarcadores todavía falta estandarizar los valores de referencia a nivel mundial, aunque, la propuesta de puntuaciones Z ajustadas por edad e índice de masa corporal son el estándar recomendado para la interpretación individual de los datos (19).

Por otro lado, la esclerosis múltiple afecta mayoritariamente a mujeres en edad reproductiva. Esto determina que hay que hacer una buena planificación del embarazo y el manejo terapéutico. Desde el punto de vista fisiopatológico, el embarazo ejerce un efecto inmunomodulador favorable sobre la actividad de la EM. El estudio PRIMS (20) demostró una reducción significativa de la tasa de brotes durante la gestación, con una protección máxima en el tercer trimestre, periodo en que la concentración de estrógenos y progesterona alcanza su nivel más alto. Estos cambios hormonales promueven un perfil inmunológico predominantemente antiinflamatorio, y potencian la acción de células T reguladoras. Sin embargo, tras el parto hay un incremento del riesgo de recaída

durante los primeros tres a seis meses posparto, que posteriormente vuelve a los niveles normales (20).

La gran mayoría de los tratamientos disponibles no tienen datos de seguridad en humanos y presentan evidencia de teratogenicidad en modelos animales. El acetato de glatirámico es el único con estudios que permite administrarse durante el embarazo, mientras que el interferón beta puede mantenerse bajo evaluación individualizada del balance beneficio-riesgo en mujeres con alta actividad inflamatoria, dado que sus macromoléculas no atraviesan la barrera placentaria en cantidades significativas. Por otro lado, la teriflunomida está contraindicada por su teratogenicidad documentada y su prolongada vida media, y fingolimod requiere un período de lavado de dos meses tras su suspensión (20).

En la estrategia EIT, el manejo plantea dilemas específicos. Los fármacos anti-CD20, como ocrelizumab y rituximab, cruzan la barrera placentaria en el segundo y tercer trimestre, esto puede producir linfocitopenia B transitoria en el neonato que persiste hasta seis meses. Alemtuzumab, al actuar mediante depleción prolongada de linfocitos B y T, ofrece la ventaja de que los ciclos de inducción pueden completarse antes de la concepción, permitiendo períodos de actividad controlada de la enfermedad durante el embarazo sin necesidad de exposición al fármaco, sin embargo, el riesgo de enfermedad tiroidea autoinmune secundaria requiere una monitorización tiroidea estrecha durante un mínimo de cuatro años tras el último ciclo. La cladribina también permite la posibilidad de planificar el embarazo tras la administración de los dos ciclos, pero se recomienda esperar al menos 6 meses desde la última toma de tratamiento (20).

El caso del Natalizumab es más complejo, la discontinuación del tratamiento provoca riesgo de reactivación grave de la enfermedad (fenómeno de rebote) en las 12 a 16 semanas posteriores a la última dosis. Algunas guías proponen la estrategia de continuación del tratamiento durante el primer trimestre y la suspensión en la semana 34 de gestación, para reanudarlo rápidamente en el posparto. Esto se asocia a una reducción significativa del

riesgo de brotes durante el embarazo y el posparto en comparación con la suspensión pregestacional. La evidencia sobre esta propuesta es aún limitada, pero ha sido incorporada en las guías de la *Association of British Neurologists*. Es importante señalar que la exposición al fármaco en el tercer trimestre puede ocasionar trombocitopenia y anemia neonatal moderada, lo que obliga a la determinación hematológica en el recién nacido (20).

En relación con la lactancia materna, la evidencia disponible sugiere que la lactancia exclusiva no incrementa el riesgo de brotes en el posparto y podría ejercer un efecto protector adicional, probablemente por el mantenimiento de un perfil hormonal que retrasa la normalización inmunológica. Si bien la mayoría de los fármacos modificadores de la enfermedad se desaconsejan durante la lactancia, el manejo de los brotes con metilprednisolona intravenosa se considera compatible con la lactancia cuando se respeta un intervalo mínimo de cuatro horas entre la infusión y la toma, dado que las concentraciones del fármaco detectadas en la leche materna son inferiores a los umbrales terapéuticos pediátricos (20).

CONCLUSIÓN

Los resultados analizados en este trabajo demuestran que el inicio temprano con fármacos de alta eficacia ayuda a reducir las tasas de brotes de la enfermedad, disminuyendo así la inflamación asociada a los brotes y la neurodegeneración, la cual está relacionada con la discapacidad acumulada. Además, tras analizar los costes de tratamiento y sus posibles formas de administración, la estrategia de tratamiento EIT es económicamente viable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Ginés ML. GuiaEsclerosis_2023web. 2023.
2. Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, Morrow SA, Benedict RH, Zipp F, et al. Multiple sclerosis. The Lancet. Elsevier B.V.; 2024. p. 183-202. doi:10.1016/S0140-6736(23)01473-3 PubMed PMID: 37949093.
3. Vidal-Jordana A, Jolouch AV, Gairín XM. Esclerosis múltiple.

4. Abordaje de esclerosis múltiple. Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. 2025.
5. Castro Granell V. ABORDAJE INTEGRAL DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS NO ASOCIADAS A DEMENCIA: ESCLEROSIS MÚLTIPLE, ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA Y ENFERMEDAD DE PARKINSON.
6. 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.* 1 de mayo de 2019;76(5):536-41. doi:10.1001/jamaneurol.2018.4905 PubMed PMID: 30776055.
7. Simonsen CS, Flemmen HØ, Broch L, Brunborg C, Berg-Hansen P, Moen SM, et al. Early High Efficacy Treatment in Multiple Sclerosis Is the Best Predictor of Future Disease Activity Over 1 and 2 Years in a Norwegian Population-Based Registry. *Front Neurol.* 17 de junio de 2021;12. doi:10.3389/fneur.2021.693017
8. Pipek LZ, Mahler JV, Nascimento RFV, Apóstolos-Pereira SL, Silva GD, Callegaro D. Cost, efficacy, and safety comparison between early intensive and escalating strategies for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* Elsevier B.V.; 2023. doi:10.1016/j.msard.2023.104581 PubMed PMID: 36848839.
9. Iaffaldano P, Lucisano G, Guerra T, Caputo F, Simone M, Copetti M, et al. Early Intensive Versus Escalation Approach: Ten-Year Impact on Disability in Relapsing Multiple Sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 1 de octubre de 2025;12(10):2012-9. doi:10.1002/acn3.70131 PubMed PMID: 40619726.
10. Norborg H, Aarseth JH, Mannseth J, Henriksen HN, Grytten N, Myhr KM, et al. Effect of early highly effective treatment compared to an escalating treatment strategy in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 1 de noviembre de 2025;103. doi:10.1016/j.msard.2025.106702 PubMed PMID: 40886413.
11. Guger M, Enzinger C, Leutmezer F, Di Pauli F, Kraus J, Kalcher S, et al. Early intensive versus escalation treatment in patients with relapsing–

- relapsing multiple sclerosis in Austria. *J Neurol*. 1 de junio de 2024;271(6):3142-52. doi:10.1007/s00415-024-12256-w PubMed PMID: 38430270.
12. Hrnčiarová T, Drahoš J, Spelman T, Hillert J, Lycke J, Kubala Havrdová E, et al. Does initial high efficacy therapy in multiple sclerosis surpass escalation treatment strategy? A comparison of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the Czech and Swedish national multiple sclerosis registries. *Mult Scler Relat Disord*. 1 de agosto de 2023;76. doi:10.1016/j.msard.2023.104803 PubMed PMID: 37329786.
 13. Hänninen K, Viitala M, Atula S, Laakso SM, Kuusisto H, Soilu-Hänninen M. Initial treatment strategy and clinical outcomes in Finnish MS patients: a propensity-matched study. *J Neurol*. 1 de febrero de 2022;269(2):913-22. doi:10.1007/s00415-021-10673-9 PubMed PMID: 34170403.
 14. Spelman T, Magyari M, Piehl F, Svenningsson A, Rasmussen PV, Kant M, et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data from 2 Different National Strategies. *JAMA Neurol*. 1 de octubre de 2021;78(10):1197-204. doi:10.1001/jamaneurol.2021.2738 PubMed PMID: 34398221.
 15. 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*. 1 de agosto de 2020;95. doi:10.1016/j.cct.2020.106009 PubMed PMID: 32320842.
 16. Müller J, Roos I, Kalincik T, Lorscheider J, Galli E, Benkert P, et al. Escalating to medium- versus high-efficacy disease modifying therapy after low-efficacy treatment in relapsing remitting multiple sclerosis. *Brain Behav*. 1 de mayo de 2024;14(5). doi:10.1002/brb3.3498 PubMed PMID: 38688877.
 17. Bittner S, Oh J, Havrdová EK, Tintoré M, Zipp F. The potential of serum neurofilament as biomarker for multiple sclerosis. *Brain*. 1 de octubre de

- 2021;144(10):2954-63. doi:10.1093/brain/awab241 PubMed PMID: 34180982.
18. Chitnis T, Magliozzi R, Abdelhak A, Kuhle J, Leppert D, Bielekova B. Blood and CSF biomarkers for multiple sclerosis: emerging clinical applications. *The Lancet Neurology*. Elsevier Ltd; 2025. p. 1066-78. doi:10.1016/S1474-4422(25)00249-2 PubMed PMID: 41015047.
 19. Benkert P, Meier S, Schaedelin S, Manouchehrinia A, Yaldizli Ö, Maceski A, et al. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol*. 1 de marzo de 2022;21(3):246-57. doi:10.1016/S1474-4422(22)00009-6 PubMed PMID: 35182510.
 20. Varytė G, Zakarevičienė J, Ramašauskaitė D, Laužikienė D, Arlauskienė A. Pregnancy and Multiple Sclerosis: An Update on the Disease Modifying Treatment Strategy and a Review of Pregnancy's Impact on Disease Activity. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. NLM (Medline); 2020. doi:10.3390/medicina56020049 PubMed PMID: 31973138.