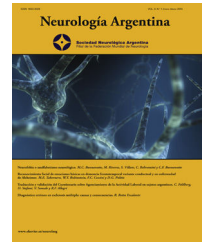




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Revisión

Estrategias en el uso de terapias de alta eficacia en esclerosis múltiple: ¿qué cambió en los últimos años?



Andrés Barboza^{a,*}, Jorge Correale^b, Ricardo Alonso^c, Marcos Burgos^d,
Fernando Cáceres^e, Edgar Carnero-Contentti^f, Adriana Carrá^g, Edgardo Cristiano^h,
Marcela Fiolⁱ, Orlando Garcea^c, Geraldine Luetic^j, Liliana Patrucco^h, Raúl Piedrabuena^k,
Juan I. Rojas^l, Berenice Silva^m, Vladimiro Sinayⁿ, Carlos Vrech^o
y María Célida Ysrraelitⁱ

^a Hospital Central de Mendoza, Mendoza, Argentina

^b FLENI, Instituto de Química y Biofísica Biológicas (IQUIFIB) UBA/Conicet, Buenos Aires, Argentina

^c CUEM Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

^d Hospital San Bernardo de Salta, Salta, Argentina

^e INERE, Buenos Aires, Argentina

^f Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina. Center for Neuroimmunological Diseases in Rosario (CENRos)

^g Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

^h CEMBA, Buenos Aires, Argentina

ⁱ FLENI, Buenos Aires, Argentina

^j Instituto Neurociencias de Rosario, Santa Fe, Argentina

^k Clínica Reina Fabiola, Córdoba, Argentina

^l CEMIC, Buenos Aires, Argentina

^m Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

ⁿ Fundación Favalaro, Buenos Aires, Argentina

^o Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de abril de 2025

Aceptado el 15 de abril de 2025

On-line el 14 de mayo de 2025

Palabras clave:

Esclerosis múltiple

Terapias de alta eficacia

Estrategias terapéuticas

Panel de expertos

R E S U M E N

Introducción: El manejo de la esclerosis múltiple (EM) ha evolucionado significativamente con la disponibilidad de terapias de alta eficacia (TAE). En 2023, neurólogos argentinos expertos evaluaron estrategias de tratamiento, y ante nueva evidencia de vida real y cambios en el sistema de salud, se reanalizaron los patrones de uso.

Objetivo: Evaluar cambios en la utilización de TAE durante dos años y ofrecer recomendaciones para distintos escenarios clínicos (actividad, progresión y efectos adversos).

Métodos: Se reencuestó a los mismos 18 especialistas del estudio inicial (2023) usando el mismo cuestionario. Se compararon respuestas previas, considerando consenso $\geq 60\%$ de acuerdo. Las terapias se evaluaron por eficacia y seguridad, sin considerar costos.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agbarboza@gmail.com (A. Barboza).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2025.04.004>

1853-0028/© 2025 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Resultados: Hubo consenso unánime en clasificar como TAE a alemtuzumab, natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab y cladribina, excluyendo moduladores S1P (83%).

Hallazgos principales Mayor preferencia por TAE como primera línea, incluso en pacientes con buen pronóstico (reducción del 67% al 23% en uso de terapias de baja eficacia; $p < 0,05$). Dominancia de anti-CD20 (ocrelizumab/ofatumumab) como opción preferida en escalamiento terapéutico y falla a cladribina. Disminución significativa de alemtuzumab tras falla a otras terapias (72% a 44%; $p < 0,05$). No hubo consenso post-natalizumab, aunque anti-CD20 fue la opción más elegida (56%).

Conclusiones: Se evidencia un cambio hacia el uso temprano de TAE en Argentina, impulsado por evidencia clínica y experiencia. Los anti-CD20 son ahora la principal estrategia, mientras que alemtuzumab ha reducido su papel. Estos resultados destacan la necesidad de enfoques personalizados en EM.

© 2025 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Strategies in the use of high-efficacy therapies in multiple sclerosis: What has changed in recent years?

A B S T R A C T

Keywords:

Multiple sclerosis
High-efficacy therapies
Therapeutic strategies
Experts panel

Introduction: The management of multiple sclerosis (MS) has evolved significantly with the availability of high-efficacy therapies (HETs). In 2023, Argentine neurologists evaluated treatment strategies, and given new real-world evidence and healthcare system changes, utilization patterns were reanalyzed.

Objective: To assess changes in HET utilization over two years and provide recommendations for different clinical scenarios (disease activity, progression, and adverse events).

Methods: The same 18 specialists from the initial 2023 study were re-surveyed using the original questionnaire. Previous responses were compared, with consensus defined as $\geq 60\%$ agreement. Therapies were evaluated based on efficacy and safety, excluding cost considerations.

Results: Unanimous consensus classified alemtuzumab, natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab, and cladribine as HETs, while excluding S1P modulators (83%).

Key findings Increased preference for HETs as first-line treatment, even in patients with favorable prognosis (67% to 23% reduction in low-efficacy therapy use; $P < .05$). Dominance of anti-CD20 agents (ocrelizumab/ofatumumab) as preferred options for treatment escalation and cladribine failure. Significant decline in alemtuzumab use following other therapy failures (72% to 44%; $P < .05$). No consensus on post-natalizumab strategies, though anti-CD20 was most selected (56%).

Conclusions: The study demonstrates a paradigm shift toward early HET use in Argentina, driven by clinical evidence and expert experience. Anti-CD20 agents have become the primary strategy, while alemtuzumab's role has diminished. These findings highlight the need for personalized treatment approaches in MS.

© 2025 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

A principios de 2023, un grupo de neurólogos argentinos con experiencia en el manejo de pacientes con esclerosis múltiple (EM) fue convocado para debatir e intentar responder a algunos de los interrogantes que surgen en la toma de decisiones al momento de indicar terapias de alta eficacia (TAE)¹.

En los últimos dos años se ha incrementado notablemente la cantidad de artículos publicados sobre el uso de estas terapias, fundamentalmente a partir de estudios de vida real. Si a esta nueva información se suma la experiencia propia adquirida por los especialistas y los cambios en los modelos de prestación médica por parte de los seguros de salud en Argentina, podría esperarse un cambio en los patrones de utilización de las TAE, aun en un período tan corto como dos años.

Tabla 1 – Definiciones operativas

Actividad. Recaídas, nuevas lesiones que captan contraste o en T2, o aumento de tamaño de lesiones T2 (definido por Consenso Argentino de Falla Terapéutica)².

Progresión. Empeoramiento sostenido del EDSS (durante al menos 6 meses) en 2 puntos si EDSS menor a 5,5, en 0,5 puntos si EDSS mayor o igual a 5,5 (definido por Consenso Argentino de Falla Terapéutica)².

Factores de mal pronóstico. Edad mayor de 40, sexo masculino, lesiones medulares, bandas oligoclonales en LCR patrón 2, ataques multifocales que incluyen afectación motora, cerebelosa, esfinteriana; alta frecuencia de las recaídas en los primeros 2-5 años, severidad de las recaídas, déficit residual luego de recaídas, recaídas que requieren internación o esteroides, afroamericanos-afrolatinoamericanos, inicio progresivo, corto tiempo para llegar a EDSS 3 (antes de los 5 años), alta carga lesional T2 al inicio, más de dos lesiones con realce al inicio, presencia de agujeros negros, atrofia discernible temprana, alta carga lesional infratentorial, comorbilidades (obesidad, tabaquismo, hipovitaminosis D), intervalo corto entre la primera y la segunda recaídas, EDSS alto al momento del diagnóstico, déficit cognitivo temprano, afinamiento de capa de fibras nerviosas de la retina en tomografía de coherencia óptica³⁻⁵.

EDSS: escala de discapacidad expandida; LCR: líquido cefalorraquídeo.

Por esta razón, se reunió nuevamente al mismo grupo de profesionales para evaluar eventuales cambios en las estrategias de manejo de las TAE.

Objetivos

1. Presentar a los médicos tratantes las opciones que un grupo de expertos en el cuidado de pacientes con EM considera válidas para el uso de TAE en diferentes escenarios, incluyendo la actividad de la enfermedad, la progresión de la discapacidad, la presencia de factores de mal pronóstico o los efectos adversos bajo tratamiento.
2. Identificar los posibles cambios en los modelos de utilización de estas terapias en un período de dos años.

Métodos

Se convocó a los mismos 18 especialistas que participaron en la primera publicación (Foro Argentino de Líderes de Opinión) y se replicó el cuestionario original¹. Los encuestados no tuvieron acceso a sus respuestas previas ni a las de los otros especialistas participantes.

Se realizó una única ronda de preguntas que fueron respondidas de manera individual. Si más del 60% de los participantes coincidía en una respuesta, esta se consideraba una recomendación válida. Considerando este estudio como una continuación del anterior, no se realizó una segunda ronda de discusión ni un encuentro plenario, tomando como referencia la reunión sincrónica para discusión de definiciones realizada en el estudio original.

Las respuestas obtenidas se compararon con las de la primera publicación. Para comparar proporciones entre grupos, se utilizó la prueba de chi cuadrado. Cuando los valores fueron menores a 5, se aplicó el test exacto de Fisher, considerándose una diferencia estadísticamente significativa para valores de $p < 0,05$.

Al igual que en la publicación inicial, este documento no pretende constituir un consenso formal ni una guía de práctica clínica, sino proporcionar respuestas a interrogantes frecuentes en la práctica clínica. El nivel de evidencia de estos comentarios corresponde al de opinión de expertos.

Se mantuvieron las definiciones de actividad y progresión de la enfermedad, factores pronósticos y falla terapéutica uti-

lizadas en el primer estudio. En la [tabla 1](#) se presentan las definiciones operativas consideradas.

Para la discusión, solo se tuvieron en cuenta los perfiles de eficacia y seguridad de las TAE, sin considerar el costo ni la accesibilidad a los tratamientos. Se destaca la importancia de evaluar individualmente las características de cada paciente al momento de elegir una terapia.

Resultados

En ausencia de criterios definidos y validados internacionalmente sobre cuáles deben ser consideradas TAE, por votación el 100% de los participantes del panel acordó que alemtuzumab, natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab y cladribina pueden considerarse TAE. En cuanto a los moduladores S1P, el 83% del panel consideró que no cumplen con los criterios para ser clasificados como TAE.

Indicaciones de TAE

Las opciones consideradas por los especialistas del foro se presentan en la [figura 1](#). Se plantearon tres escenarios para sus correspondientes enfoques terapéuticos. El primero, la indicación de TAE como tercera opción luego de haber usado una terapia de baja eficacia seguida de una de moderada eficacia (escalamiento en pirámide clásica); el segundo, la indicación de TAE luego de falla terapéutica a una terapia de baja eficacia (pirámide empinada). El tercer escenario plantea la posibilidad de iniciar el tratamiento con TAE en pacientes *naïve*, con factores de buen o mal pronóstico y de baja o alta actividad a nivel basal. En el análisis comparativo de los distintos enfoques terapéuticos se encontró un mayor acuerdo en el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (ofatumumab y ocrelizumab).

Alemtuzumab dejó de estar en consideración (opción debajo del 60%) como alternativa en las estrategias de escalamiento. En la pirámide clásica, su elección disminuyó del 72% al 44%, y en la pirámide empinada, del 61% al 22% ($p < 0,05$).

En la estrategia de pirámide invertida (inicio con una TAE en pacientes *naïve*), cladribina fue la opción más consensuada en pacientes con buen pronóstico basal. En comparación con la publicación de 2022, se observó una reducción en el uso de terapias de baja eficacia en pacientes con buen pronóstico y baja actividad de la enfermedad (67% a 23%; $p < 0,05$). También se redujo la consideración de natalizumab en pacientes con

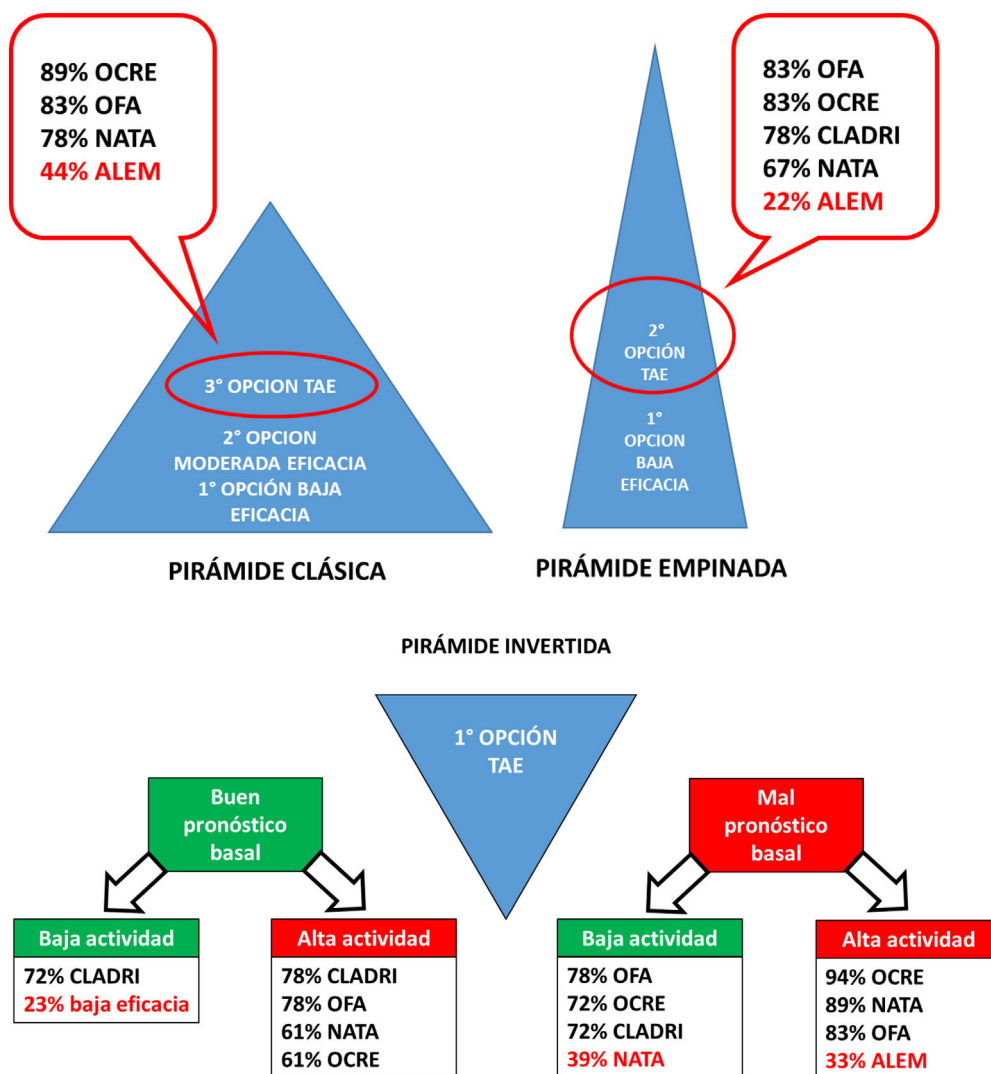


Figura 1 – Estrategias para indicación de una TAE. Se expresan en porcentajes los miembros del foro que considerarían esas drogas como alternativa en cada escenario.

ALEM: alemtuzumab; CLADRI: cladribina; NATA: natalizumab; OCRE: ocrelizumab; OFA: ofatumumab; TAE: terapias de alta eficacia.

factores de mal pronóstico y baja actividad (67% a 39%; $p < 0,05$) y de alemtuzumab en pacientes con mal pronóstico y alta actividad (78% a 33%; $p < 0,05$). Con excepción del escenario de debut con factores de buen pronóstico y baja actividad, en el resto de los escenarios el 100% consideró adecuado comenzar el tratamiento con una TAE.

Estrategias en el uso de cladribina

En pacientes tratados con cladribina, se evaluaron las opciones terapéuticas en caso de actividad entre los ciclos 1 y 2, entre los años 3 y 4 postratamiento y luego de cuatro años. En la figura 2 se presentan las alternativas consideradas válidas.

En cuanto a la estrategia ante actividad baja en los años 3 y 4, y luego del año 4, no se encontró uniformidad de criterios de manejo. Para casos de alta actividad en cualquier momento del tratamiento, los anticuerpos anti-CD20 fueron los preferi-

dos, mientras que alemtuzumab dejó de ser considerado en pacientes con falla a cladribina.

Si el paciente presenta una infección oportunista severa tras el primer ciclo, no hubo concordancia en la terapia a elegir. La opción más votada fue ofatumumab, pero sin acuerdo (50%). Si el paciente presenta progresión de la discapacidad sin actividad tras dos ciclos de cladribina, el 89% consideró válido iniciar tratamiento con ocrelizumab.

Anticuerpos anti-CD20

En la tabla 2 se presentan las opciones consideradas válidas en distintos escenarios para ocrelizumab y ofatumumab. No se hallaron diferencias significativas respecto a la edición anterior del foro. Ocrelizumab es percibido con una mayor capacidad para controlar la progresión independiente de recaídas, aunque sin significancia estadística. A pesar de compartir mecanismo de acción, y de haber mostrado efica-

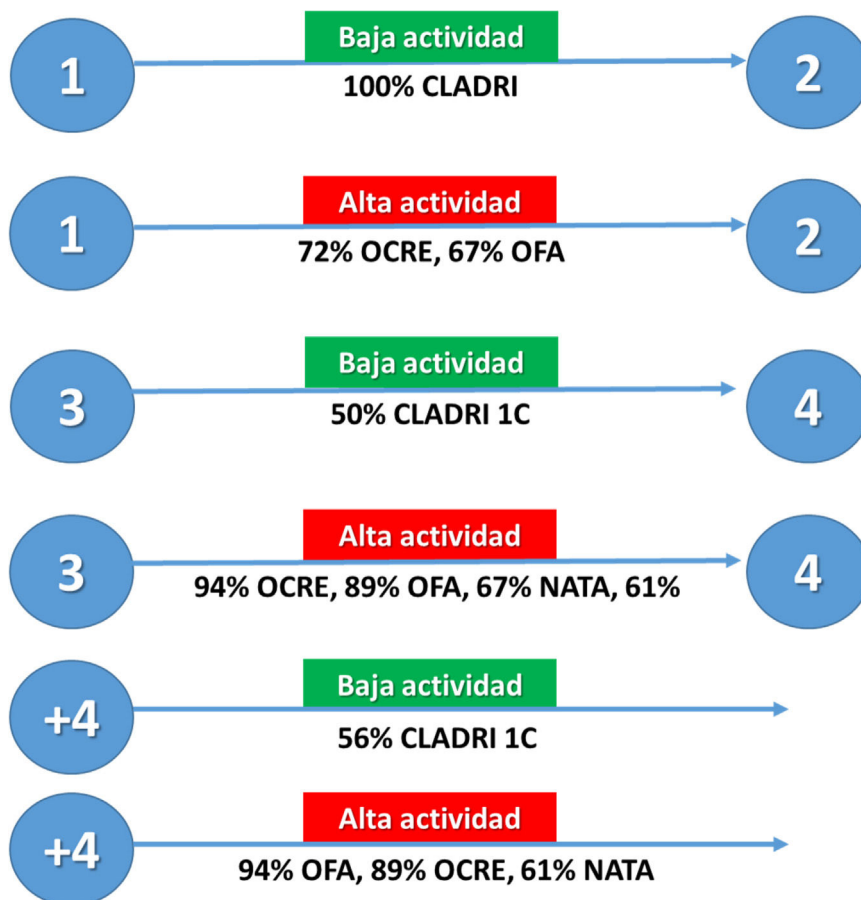


Figura 2 – Alternativas de tratamiento en pacientes con actividad de la enfermedad durante y después del tratamiento. Los círculos azules muestran el año de tratamiento. Se muestran las opciones que considerarían los miembros del foro en caso de aparecer actividad en los períodos correspondientes.

ALEM: alemtuzumab; CLADRI: cladribina; NATA: natalizumab; OCRE: ocrelizumab; OFA: ofatumumab; TAE: terapias de alta eficacia; 1 C: 1 ciclo.

Tabla 2 – Comparación en estrategias consideradas como válidas en diferentes escenarios para terapias anti-CD20 aprobadas

	Ocrelizumab	Ofatumumab
Actividad menor o similar a pretratamiento	67% mantener ocrelizumab	61% mantener ofatumumab
Actividad mayor a pretratamiento	89% cambiar a natalizumab 72% cambiar a alemtuzumab	83% cambiar a natalizumab 61% cambiar a alemtuzumab
Infección oportunista severa (no LMP)	61% cambiar a natalizumab	67% cambiar a natalizumab 61% cambiar a cladribina
Progresión del EDSS sin actividad	56% mantener ocrelizumab (sin acuerdo)	50% cambiar a ocrelizumab (sin acuerdo)
No evidencia de actividad de la enfermedad por más de 2 años	67% mantener ocrelizumab	67% mantener ofatumumab
Reacciones severas de infusión	78% cambiar a ofatumumab	–

Los porcentajes expresan la proporción de miembros del foro que consideraría válida cada alternativa (solo se incluyen valores mayores a 60%).
EDSS: escala de discapacidad expandida; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva.

cia y seguridad similares en los estudios pivotaes^{6,7}, ambas terapias no fueron consideradas como idénticas tanto para determinar su lugar en las indicaciones como en las conductas tomadas una vez iniciado el tratamiento.

En la actualidad, rituximab no está aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología

Médica (ANMAT) para el tratamiento de la EM. Sin embargo, diversos estudios prospectivos en vida real y ensayos abiertos han mostrado cierto beneficio en fenotipos con recaídas y en formas primarias progresivas⁸⁻¹⁰. Su uso podría considerarse solo cuando no se dispone de otras alternativas de alta eficacia o mientras se espera la provisión de otra TAE. El 100% de los

especialistas lo consideró una opción en formas con recaídas, y el 83% en la forma primaria progresiva.

Natalizumab

No hubo acuerdo respecto a qué terapia indicar en caso de actividad similar o menor a la del pretratamiento en pacientes tratados con natalizumab. La opción más elegida fue ofatumumab u ocrelizumab (56%). En caso de actividad mayor a la del pretratamiento, las opciones consideradas fueron alemtuzumab y ocrelizumab (67%), seguido de ofatumumab (61%). Tampoco hubo acuerdo sobre los criterios para el uso de dosis extendida en cualquier escenario.

El 83% de los especialistas consideraría un cambio de terapia si el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva supera 1/1.000 (sin cambios respecto a 2023), siendo ofatumumab (100%) y ocrelizumab (96%) las opciones más elegidas. En caso de progresión sostenida de la escala de discapacidad expandida (EDSS) sin actividad, el 89% consideraría el cambio a ocrelizumab, lo que representaría una indicación *off-label*.

Alemtuzumab

Alemtuzumab es la terapia que sufrió mayores cambios en su consideración dentro de las estrategias terapéuticas, quedando su indicación limitada a la falla terapéutica de anti-CD20 y natalizumab.

En pacientes que recibieron el primer ciclo y persisten con actividad, el 94% continuaría con el segundo ciclo si la actividad es similar o menor a la del pretratamiento, y el 55% si es mayor. Si la actividad persiste tras el segundo ciclo, el 83% optaría por un tercer ciclo si la actividad es similar o menor a la inicial, mientras que el 61% cambiaría a ocrelizumab si la actividad es mayor.

Si el paciente presentara una infección oportunista severa tras el primer ciclo, el 61% consideraría válido rotar a natalizumab u ofatumumab. En caso de reacciones severas de infusión, el 89% optaría por ofatumumab y el 67% por natalizumab. Si el paciente presentara progresión sostenida de la discapacidad sin actividad tras el segundo ciclo, el 78% recomendaría ocrelizumab.

Alemtuzumab requiere monitoreo mensual de laboratorio durante cuatro años tras la infusión¹¹. La discontinuación del monitoreo domiciliario en Argentina en 2023 llevó al 44% de los especialistas a limitar sus indicaciones, y al 22% a no considerarlo como alternativa terapéutica, posiblemente agregado a la descripción de nuevas alertas de seguridad publicadas¹².

Comentarios finales

Dos años después de la primera publicación, este trabajo destaca el carácter dinámico de la prescripción de TAE en Argentina. Los cambios más relevantes incluyen:

1. Mayor preferencia por cladribina en pacientes con factores de buen pronóstico basal, con marcada reducción en la consideración de terapias de baja eficacia como primera opción de tratamiento independientemente de las características basales del paciente.

2. Preferencia por el uso de TAE como terapia de inicio independientemente de los factores pronósticos y actividad basal de la enfermedad, potencialmente influenciada por la experiencia acumulada en el uso de estas terapias y por la evidencia creciente de los beneficios de la adopción de la estrategia de pirámide invertida¹³⁻¹⁵.
3. Predominio de los anticuerpos anti-CD20 como estrategia de cambio ante falla terapéutica de cualquier terapia previa.
4. Marcado descenso en la consideración de alemtuzumab en distintos escenarios.

Este trabajo pretende servir como orientación para los médicos tratantes, reflejando las decisiones de 18 neurólogos referentes del ámbito público y privado en Argentina. Se enfatiza la importancia de una terapia individualizada que contemple la actividad de la enfermedad, el sistema de salud y las preferencias del paciente.

Financiación

Este estudio no contó con financiación ni apoyo externo.

Conflicto de intereses

AB ha recibido honorarios y becas por asesoramiento, capacitación e investigación de Novartis, Sanofi, Roche, Teva, Biogen, Merck, Synthon-Bagó y AstraZeneca. JC en los últimos años ha recibido compensación económica por presentaciones académicas, participación en consejos de asesoramiento, y asistencia para concurrencia a congresos de Biogen, Merck, Novartis, Roche, Bayer, Sanofi-Genzyme, Gador, Raffo, Bristol Myers Squibb, Janssen. RA: retribución económica por el desarrollo de actividades educativas, científicas, asesoría, ensayos clínicos y/o becas de viajes a congresos de las siguientes compañías farmacéuticas: Biogen, Genzyme, Merck, Novartis, Scienza Uruguay, Bristol Myers Squibb, Janssen y Roche, apoyo económico para investigación de LACTRIMS y Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. MB: Biogen, Novartis, Merck, Synthon-Bagó, Osmotica, Sanofi, Roche, Novartis, Teva, Gador. FC ha recibido retribución económica por el desarrollo de actividades educativas, científicas, asesoría, ensayos clínicos y becas de viajes a congresos de Biogen, Sanofi Genzyme, Merck-Serono, Teva, Novartis y Roche. ECC ha recibido retribución económica por el desarrollo de actividades educativas, científicas, asesoría, ensayos clínicos y/o becas de viajes a congresos de las siguientes compañías farmacéuticas: Biogen, Bayer, Genzyme, Merck, Novartis, Raffo (área eculizumab), Teva y Roche, apoyo económico para investigación de LACTRIMS, The Guthy-Jackson Charitable Foundation y Harvard Medical School (Clinical Research Program). EC: Merck, Biogen, Sanofi, Roche, Janssen y Novartis. JIR ha recibido honorarios en conceptos de presentaciones educativas de Biogen, Genzyme, Merck, Novartis. OG: retribución económica por el desarrollo de actividades educativas, científicas, asesoría, ensayos clínicos y/o becas de viajes a congresos de las siguientes compañías farmacéuticas: Teva; Biogen; Synthon-Bagó; Merck; Tuteur; Novartis; BioSidus; Raffo, Genzyme; Roche y Bristol Myers Squibb. LP: Merck, Novartis, Sanofi-

Genzyme, Roche, Biogen (viajes a congresos, conferencias, advisory board). RP: Sanofi-Genzyme, Roche, Novartis, Teva, Biogen, Merck, Synthon-Bagó, Biosidus. BS: retribución económica por el desarrollo de actividades educativas, científicas, asesoría, ensayos clínicos y/o becas de viajes a congresos de las siguientes compañías farmacéuticas: Biogen, Biosidus, Bristol Myers Squibb, Genzyme, Novartis, Merck, Roche y Teva. VS ha colaborado en asesorías, recibido grants de investigación, becas de viajes a congresos y honorarios por asesoría y como disertante de parte de AstraZeneca, Bagó, Bayer, Biogen, Biosidus, Bristol Myers Squibb, Gador, Genzyme, Merck, Novartis, Raffo, Roche, Tecnofarma/Adium, Teva y Tuteur. MCY: Merck, Biogen, Genzyme Argentina, Bayer Inc, Novartis Argentina, Roche and TEVA Argentina. El resto de los autores no declara conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barboza A, Correale J, Alonso R, Burgos M, Cáceres F, Carnero-Contentti E, et al. Estrategias de manejo de terapias de alta eficacia para esclerosis múltiple en la práctica clínica. *Neurol Arg.* 2023;15:93–100, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2023.03.001>.
2. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2018.01.004>.
3. Cristiano E, Rojas JI, Alonso R, Alvez Pinheiro A, Bacile EA, Balbuena ME, et al. Consensus recommendations on the management of multiple sclerosis patients in Argentina. *J Neurol Sci.* 2020;409:116609, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2019.116609>.
4. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2019;15:287–300, <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-019-0170-8>.
5. Van Wijmeersch B, Hartung HP, Vermersch P, Pugliatti M, Pozzilli C, Grigoriadis N, et al. Using personalized prognosis in the treatment of relapsing multiple sclerosis: A practical guide. *Front Immunol.* 2022;13:991291, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.991291>.
6. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al., OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376:221–34, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1601277>.
7. Gärtner J, Hauser SL, Bar-Or A, Montalban X, Cohen JA, Cross AH, et al. Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naïve patients with multiple sclerosis: Results from ASCLEPIOS I and II. *Mult Scler.* 2022;28:1562–75, <http://dx.doi.org/10.1177/13524585221078825>.
8. Tian X, Chen C, Ma L, Wei R, Li M, Wang X, et al. Efficacy and safety of rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol.* 2020;347:577317, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577317>.
9. Hu Y, Nie H, Yu HH, Qin C, Wu LJ, Tang ZP, et al. Efficacy and safety of rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2019;18:542–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2019.03.011>.
10. Alcalá C, Quintanilla-Bordás C, Gascón F, Sempere AP, Navarro L, Carcelén-Gadea M, et al. Effectiveness of rituximab vs. ocrelizumab for the treatment of primary progressive multiple sclerosis: a real-world observational study. *J Neurol.* 2022;269:3676–81, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-022-10989-0>.
11. European Medicines Agency. Prospecto de alemtuzumab [consultado Mar 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_en.pdf.
12. Killestein J, van Oosten B. Emerging safety issues in alemtuzumab-treated MS patients. *Mult Scler.* 2019;25:1206–8, <http://dx.doi.org/10.1177/1352458519851219>. PMID: 31368417; PMCID: PMC6681426.
13. Buron MD, Chalmer TA, Sellebjerg F, Barzinji I, Danny B, Christensen JR, et al. Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *Neurology.* 2020;95:e1041–51, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.00000000000010135>.
14. Gonzalez-Lorenzo M, Ridley B, Minozzi S, del Giovane C, Peryer G, Piggott T, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024 Jan 4;1:CD011381, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011381.pub3>.
15. Harding K, Williams O, Willis M, Hrastelj J, Rimmer A, Joseph F, et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2019;76:536–41, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.4905>.