Momentum

FRENTE A LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE, CADA SEGUNDO CUENTA

La progresión de la discapacidad en la esclerosis múltiple:

retos, oportunidades y propuestas de acción para un abordaje óptimo

1. Introducción
- 1.1. Metodología del proyecto *momEMtum*

2. Epidemiología de la Esclerosis Múltiple en España
- 2.1 Prevalencia e incidencia
- 2.2 Factores de riesgo
- 2.3 Fenotipos de Esclerosis Múltiple en España

3. Diagnóstico y evaluación de la enfermedad
- 3.1 Inflamación compartimentalizada vs inflamación aguda
- 3.2 Papel de la microglía en la EM
- 3.3 Progresión de la EM

4. Tratamiento y manejo de los pacientes con EM
- 4.1 Priorización y reconocimiento institucional
- 4.2 Principales consecuencias de la progresión de la enfermedad

5. Acceso equitativo a la innovación
- 5.1 Beneficios esperados de tratamientos innovadores
- 5.2 Barreras en el acceso a la innovación
- 5.3 Papel de la farmacia hospitalaria
- 5.4 Conocimiento de pacientes sobre opciones terapéuticas

6. Impacto en la Calidad de vida de los pacientes
- 6.1 Aportación de nuevos tratamientos a la calidad de vida
- 6.2 Factores que mejoran la calidad de vida
- 6.3 Impacto socioeconómico de la progresión de la enfermedad
- 6.4 Impacto socioemocional de la progresión de la enfermedad
- 6.5 Manejo con equipos multidisciplinares – CSUR
- 6.6 Brechas en estándares de cuidado
- 6.7 Gestión asistencial a través de CSUR

7. Necesidades no cubiertas y áreas de mejora

8. Conclusiones

9. Recomendaciones del grupo de expertos

10. Bibliografía

Miguel Ángel Calleja Hernández, *jefe de Farmacia Hospitalaria del Hospital Hospital Virgen Macarena (Sevilla).*

Pedro Cuesta Aguilar, *presidente de la Asociación Española de Esclerosis Múltiple (AEDEM-COCEMFE).*

Álvaro Hidalgo, *catedrático y director del grupo de investigación en Economía de la Salud y Gestión Sanitaria de la UCLM. Presidente de la Fundación Weber.*

Beatriz Martínez, *directora de Esclerosis Múltiple España (EME).*

Xavier Montalbán, *neurólogo y director del Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña (Cemcat).*

Celia Oreja Guevara, *jefa de sección de Neurología del Hospital Clínico San Carlos (Madrid).*

Beatriz del Río Muñoz, *coordinadora del grupo de estudio de esclerosis múltiple de la Sociedad Española de Enfermería Neurológica (Sedene).*

José Soto Bonel, *presidente de la Sociedad Española de Directivos de la Salud (Sedisa).*

Con el Aval de:

1. INTRODUCCIÓN

La **esclerosis múltiple** es una enfermedad crónica de origen autoinmune que afecta a más de 2,9 millones de personas en el mundo[1] y que constituye la causa de discapacidad más frecuente no traumática en adultos jóvenes[2]. A pesar de los grandes logros y avances experimentados en el abordaje y tratamiento de la esclerosis múltiple (EM), la mayoría de las personas con esta enfermedad siguen experimentando deterioro neurológico progresivo.

"momEMtum" es una iniciativa que nace para visibilizar **y concienciar sobre las necesidades no cubiertas** de las personas que conviven con la esclerosis múltiple, que experimentan una progresión de la enfermedad sin brotes aparentes. El objetivo del proyecto es elaborar un plan de recomendaciones que priorice la calidad de vida y bienestar de las personas que conviven con la EM.

1.1. Metodología del proyecto *momEMtum*

El proyecto se ha dividido en diferentes fases que han llevado a la redacción de este documento.

Se ha contado con un comité de expertos multidisciplinar - constituido por: dos neurólogos, un farmacéutico de hospital, un especialista en economía de la salud, una enfermera de neurología, un directivo de salud y dos representantes de asociaciones de pacientes- que se encargó de identificar las necesidades clave y definir propuestas desde un enfoque colaborativo.

El trabajo previo realizado por el comité se hizo en base a estos bloques de temas, consensuados por los miembros del comité, adaptados al perfil de los participantes, en los que posteriormente se basó la discusión:

- Epidemiología, factores de riesgo y sintomatología
- Diagnóstico y evaluación
- Tratamiento y manejo de los pacientes con EM
- Acceso equitativo a la innovación
- Manejo de la enfermedad

De cada uno de los bloques se envió un exhaustivo cuestionario de preguntas, divididas por temas y, además, se pidió a los miembros del comité identificar las necesidades no cubiertas y áreas de mejora principales de cada uno de los bloques.

Después de todo ello y de un análisis previo de documentación científica, el comité se reunió para debatir y consensuar las recomendaciones que vertebran el plan de acción del proyecto.

2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN ESPAÑA

2.1. Prevalencia e incidencia

La **esclerosis múltiple (EM) en España** presenta una prevalencia media-alta, con más de 58.510 casos diagnosticados y una incidencia anual de 4,2 nuevos casos por 100.000 habitantes[1,3,4].

La prevalencia ha aumentado de forma sostenida en las últimas décadas, con regiones como Cataluña superando los 120 casos por 100. 000 habitantes[4]. Esto representa un desafío creciente para el SNS.

Las mujeres jóvenes presentan más casos de EM (3:1 mujeres vs hombres), algo que puede estar influido por factores hormonales[5], reproductivos[6] y laborales[7].

Además, los diagnósticos en edades más avanzadas han aumentado gracias a la mejora en las técnicas de imagen y al reconocimiento de formas menos visibles de la enfermedad.[8,9]

2.2. Factores de riesgo

Los principales factores externos que impactan en la esclerosis múltiple incluyen:

- **Infecciones virales:** el virus de Epstein-Barr (VEB) multiplica por 32 el riesgo de desarrollar EM, según un estudio prospectivo publicado en *Science*[10]. En España, la seropositividad para VEB alcanza el 95% en pacientes con EM frente al 86% en población general[11].
- **Déficit de vitamina D:** la baja exposición al sol, especialmente en regiones del norte, se asocia con un mayor riesgo de padecer EM[12,13].
- **Tabaquismo:** fumar no solo aumenta el riesgo de desarrollar EM, sino que también acelera su progresión y disminuye la eficacia de los tratamientos.[14,15]. Existe evidencia de que el abandono del hábito tabáquico puede ralentizar la progresión de la enfermedad, con una reducción del 33% en la tasa de atrofia cerebral tras 5 años de abstinencia.[16] El abandono del tabaco debería incluirse en programas de salud pública específicos.
- **Microbiota intestinal:** se están investigando los desequilibrios en la flora intestinal como un posible desencadenante o modulador de la actividad autoinmune en la EM[17].

2.3. Fenotipos de Esclerosis Múltiple en España

A pesar de los avances, sigue habiendo dificultades para clasificar adecuadamente los distintos tipos de esclerosis múltiple[18]. El uso inconsistente de criterios diagnósticos[19], si bien los criterios McDonald se actualizaron en 2024, la falta de registros estandarizados y la escasa información sobre subtipos clínicos (EMRR, EMPP, EMSP), dificultan una atención personalizada.

El estudio APOLO (Sanofi) se está llevando a cabo en 29 centros españoles (2023-2025), con una muestra total de 1.285 pacientes con EM cuyo objetivo

principal es la caracterización epidemiológica por fenotipos de la población con EM, a lo largo de un período de seguimiento de 2 años.[20]

Este enfoque permitirá obtener una visión más precisa y actualizada de la evolución clínica y las necesidades específicas de los distintos perfiles de paciente con EM en nuestro entorno.

Registros de pacientes como REDEMUS (Registro de Esclerosis Múltiple en España) buscan mejorar la carencia de registros nacionales unificados, mediante la creación de bases de datos más completas y homogéneas.[21]

3. DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD

La mayoría de las personas con esclerosis múltiple (EM) experimentan un deterioro neurológico sutil a pesar de no presentar evidencia clínica ni radiológica de actividad inflamatoria focal.

La evidencia indica que los procesos patológicos latentes que afectan a todo el sistema nervioso central (SNC) están activos desde las primeras fases y son los principales causantes del empeoramiento de la discapacidad.

La enfermedad latente contribuye al empeoramiento clínico de la enfermedad y la discapacidad, aunque la biología subyacente, las manifestaciones clínicas y radiológicas aún no se han definido adecuadamente.[22]

3.1 Inflamación compartimentalizada vs inflamación aguda

En la esclerosis múltiple (EM), existen dos tipos principales de inflamación que afectan de forma diferente a la evolución de la enfermedad.[23,24,25]

- **La inflamación aguda**, producida por células del sistema inmune adaptativo (p. ej. linfocitos T y B) es la responsable de los brotes y de las nuevas lesiones desmielinizantes en el cerebro.
- **La inflamación compartimentalizada** (detrás de la barrera hematoencefálica) es el principal motor de discapacidad en las fases progresivas de la enfermedad, más difícil de detectar y manejar. Esta inflamación crónica "silenciosa" en el cerebro se asocia con la inmunidad innata que perpetua la respuesta inmune en el SNC[26].

Comparativa	Inflamación aguda	Inflamación crónica/ compartimentalizada
Mecanismo	Linfocitos T y B[23,25]	Microglía/macrófagos residentes[24,26]
Efecto	Lesiones nuevas con realce en RM	Neurodegeneración progresiva
Impacto en discapacidad	20-30%[27-31] *(relapse-associated worsening)*	50-80%[27-31] (PIRA)
Respuesta a tratamientos actuales	Eficacia alta[32-35] (≥80% reducción brotes)	Eficacia limitada[27-29,34-36] (≤30% en progresión)
Coste asistencial anual por paciente	4.200-8.500€	15.600-42.300€

Esta inflamación crónica se asocia con TLT (tejidos linfoides terciarios) y fibroblastos que perpetúan la respuesta inmune en SNC[23,26]. Estudios recientes demuestran que el 68% de la pérdida volumétrica cerebral en EM progresiva correlaciona con biomarcadores de inflamación compartimentalizada[24,25]. El impacto económico de esta inflamación crónica se estima en 22.400€ adicionales por paciente/año respecto a pacientes con formas no progresivas.[37]

3.2. Papel de la microglía en la EM

La microglía, que constituye el conjunto de células del sistema fagocítico mononuclear del sistema nervioso central (SNC), desempeña un papel fundamental en la esclerosis múltiple, y dependiendo de su estado de actividad, puede ser beneficiosa o perjudicial para el cerebro:

1. Neuroprotector:
   - Elimina restos celulares y ayuda a la reparación del tejido nervioso[38].
   - Libera sustancias que favorecen la regeneración de la mielina, la "capa aislante" de las neuronas[39,40].
2. Neurotóxico:
   - En algunos contextos, libera sustancias tóxicas que dañan las neuronas[41,42].
   - En la EM progresiva, puede adoptar un "modo inflamatorio" que acelera la neurodegeneración[43,44].

Estudios recientes han demostrado que regular la actividad de la microglía podría ser una vía prometedora para frenar la progresión de la enfermedad. De ahí que algunos tratamientos en desarrollo estén dirigidos específicamente a estas células.

3.3 PROGRESIÓN DE LA EM

Como se ha constatado en los apartados anteriores de este documento, la EM es una enfermedad en la que hay una parte inflamatoria (brotes o episodios), es decir, una serie de síntomas neurológicos que duran más de 24 horas; y desde hace años, se sabe que la enfermedad debe ser vista como un continuo, con síntomas que van empeorando a lo largo del tiempo, si bien existen desde el comienzo de la enfermedad, y que hablan de la progresión de ésta.

Los pacientes poco a poco se van encontrando peor a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Por lo tanto, la progresión de la enfermedad puede ser de dos tipos:

- Consecuencia y secuelas de los brotes (RAW).
- Independiente de los brotes (PIRA), también conocida como "progresión silenciosa".

Los expertos participantes en el proyecto coinciden en que la acumulación de discapacidad en la EM es un proceso complejo y multifactorial, que no solo depende de que haya brotes o no, sino también de los factores neurodegenerativos, comorbilidades, edad, genética, no acceso temprano a tratamientos, etc. Por tanto, la gran necesidad no cubierta para los pacientes con EM es la **progresión de la discapacidad**.

Mecanismos y diagnóstico

- **Definición:** acumulación de discapacidad ≥6 meses sin brotes ni actividad en RM[45,46].
- Prevalencia: 5% anual en EM remitente-recurrente, responsable del 50% de la discapacidad acumulada[47,48].
- **Factores de riesgo:**
  - Edad >40 años (RR: *Relative Risk*=3.2)[49].
  - Atrofia cortical temprana (HR: *Hazard Ratio*=1.8 por 1% de pérdida)[50].
  - La detección temprana de estos factores permitiría intervenciones precoces con un ahorro potencial de 8.400€ por paciente/año[51].

Herramientas de detección:

1. **Biomarcadores en sangre**, como los neurofilamentos y GFAP, que indican daño neuronal[52]. La inversión en biomarcadores reduce costes sanitarios futuros.
2. **Resonancia Magnética craneal y de médula espinal**[53].
3. **Evaluaciones cognitivas periódicas**, ya que el deterioro cognitivo puede ser una de las primeras señales de progresión[54].
4. **Evaluaciones físicas periódicas** que analizan la marcha y la función de extremidades superiores.

Formación entre profesionales sobre PIRA: Brechas en formación y práctica clínica

Todavía existen muchas brechas en la formación de los profesionales:

- Sólo algunos neurólogos conocen los criterios actuales para detectar la progresión[55,56].
- Muchos farmacéuticos hospitalarios no están familiarizados con los marcadores de progresión[57].
- Los farmacéuticos no están integrados en muchos equipos multidisciplinares[58].
- Enfermería y atención primaria juegan un papel clave en la detección precoz, pero necesitan formación y apoyo de los especialistas implicados en la enfermedad.
- Ni los pacientes ni los gestores sanitarios suelen estar informados sobre qué es la progresión de la enfermedad (PIRA y progresión independiente de brotes) y cómo afecta al curso de la enfermedad.

Preocupaciones de los pacientes

Los pacientes con EM progresiva suelen expresar preocupaciones concretas:

1. **Síntomas invisibles**, como la fatiga o el dolor, que no siempre se reconocen en las consultas y que reducen la calidad de vida de los pacientes y la productividad laboral[59,60].

2. **Dificultades para acceder a tratamientos eficaces**, especialmente en algunas regiones[61].
3. **Incertidumbre sobre la evolución de la enfermedad**, lo que genera ansiedad y afecta su calidad de vida[62,63].

4. TRATAMIENTO Y MANEJO DE LOS PACIENTES CON EM

La esclerosis múltiple (EM) y, en especial, la progresión de la discapacidad —ya sea en forma de enfermedad silente o inflamación compartimentalizada— plantean retos importantes tanto desde el punto de vista clínico como terapéutico. A pesar de ser menos visible, esta forma de progresión representa el 65% del coste total asociado a la EM[64].

4.1. Priorización y reconocimiento institucional

- **Prioridad en el sistema sanitario:** aunque existen iniciativas como el Plan Estratégico SEN 2025-2030[65], persisten importantes brechas en el acceso a terapias de alta eficacia (un 40% de pacientes aún no las recibe) y en la formación especializada dependiendo de la región[66]. Es necesario priorizar la EM en la agenda sanitaria nacional, con financiación equiparable a otras enfermedades degenerativas. La EM recibe un 28% menos de financiación pública por paciente que otras enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer o el Parkinson, a pesar de afectar a una población más joven y con mayor impacto productivo[67,68]. Está recientemente aprobada en la Estrategia Nacional de Enfermedades Neurodegenerativas en el Sistema Nacional de Salud, el documento de abordaje de la EM, que deberá ser implementada por la CC.AA en un futuro[69].
- **Progresos y desigualdades:** se han logrado avances en diagnóstico y tratamiento, pero la priorización institucional sigue siendo desigual según la región, disponibilidad de recursos y políticas públicas locales.
- **Detección de la progresión silente:** requiere una evaluación continuada basada en clínica, resonancia magnética y pruebas funcionales. Esta progresión puede presentarse tanto en la EM secundaria progresiva como en formas remitentes-recurrentes de larga evolución.
- **Enfoque terapéutico en formas progresivas:** se orienta a detener la neurodegeneración y mitigar la acumulación de discapacidad. La investigación en nuevas estrategias terapéuticas para estas fases es creciente.
- **Impacto en calidad de vida:** los pacientes con progresión sin brotes (PIRA) sufren múltiples complicaciones físicas, cognitivas y emocionales —como deterioro cognitivo gradual, fatiga crónica, trastornos del ánimo— que requieren un abordaje multidisciplinar para mantener su autonomía y bienestar.
- **Reconocimiento de que existe una progresión silenciosa de la enfermedad que es responsable de la discapacidad de los pacientes *(concepto smoldering disease)*:** Solo el 28% de los neurólogos en España utiliza criterios estandarizados para su detección, lo que genera un sobrecoste asistencial estimado de 12.800€ por paciente debido al infradiagnóstico[70].

4.2. Principales consecuencias de la progresión de la enfermedad

- **Cognitivas:** hasta un 68% de los pacientes con EM progresiva sufre deterioro en memoria ejecutiva[71,72],
- **Físicas:** la fatiga incapacitante y la espasticidad refractaria son las principales complicaciones físicas[73,74],
- **Sociales:** el 40% de los pacientes diagnosticados con PIRA pierde su empleo en los primeros cinco años, generando un coste socioeconómico de 27.500€ anuales por persona[75,76] y reduciendo de una forma significativa la calidad de vida de los pacientes.

5. ACCESO EQUITATIVO A LA INNOVACIÓN

La innovación en el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) enfrenta desafíos complejos que requieren equilibrar avances científicos con acceso equitativo. A pesar de que la investigación en esclerosis múltiple (EM) está avanzando rápidamente, aún hay retos importantes para asegurar que todas las personas tengan acceso a estos nuevos tratamientos, sin importar dónde vivan o su situación económica.

5.1 Beneficios esperados de tratamientos innovadores

Los principales avances que buscan abordar los nuevos fármacos son:

1. **Control de progresión silenciosa, o independiente de los brotes.** Hay fármacos nuevos (inhibidores de la BTK)[77,78] que pueden ralentizar la progresión incluso cuando no hay brotes visibles, algo fundamental para evitar que la persona empeore sin darse cuenta.
2. **Personalización terapéutica:** biomarcadores como neurofilamentos y GFAP en sangre permiten predecir respuesta a tratamientos con una alta sensibilidad[79]. La implementación de protocolos de medicina personalizada basados en biomarcadores podría reducir tratamientos ineficaces en un 26%[80]. Este tipo de medidas constituye más una inversión que un gasto ya que, aunque no se vean reflejadas en un ahorro inmediato, se recuperan a lo largo del tiempo con las ganancias de eficiencia que generan.
3. **Neuroprotección y remielinización:** hay estudios clínicos en fases I y II con nuevas terapias que podrían reestablecer las funciones perdidas por el paciente. La implementación en las técnicas de CAR-T en EM, aunque aún son costosas, podrían ahorrar mucho dinero en el futuro al evitar discapacidades graves[81].

5.2. Barreras en el acceso a la innovación

Existen algunas barreras críticas que frenan el acceso a la innovación en EM:

- **Coste de tratamientos modificadores de la enfermedad (TMEs):** el coste de los nuevos fármacos es muy elevado y representa el 50-77% del gasto directo en Esclerosis Múltiple[82,83].
- **Desigualdad geográfica:** el 70% de países de bajos ingresos carecen de terapias de alta eficacia[84].En el caso de España, no todos los pacientes acceden igual a los tratamientos más avanzados, dependiendo de la comunidad autónoma donde vivan e incluso dependiendo de los hospitales[85].
- **Criterios restrictivos:** normativas desactualizadas que hacen que muchos médicos no pueden recetar ciertos tratamientos porque las guías que siguen están desfasadas y en muchas ocasiones no se prioriza la individualización de la terapia[86].

5.3. Papel de la farmacia hospitalaria

Es fundamental el papel de la farmacia hospitalaria para facilitar la innovación en EM:

- **Optimización terapéutica:** asegurar que cada paciente reciba el tratamiento adecuado. Programas de farmacia especializada mejoran adherencia al 94% y reducen hospitalizaciones en 98%[87].
- **Acceso a medicamentos:** gestionan el 55% de autorizaciones previas y programas de asistencia[88]. La integración del farmacéutico hospitalario en equipos multidisciplinares de EM podría optimizar la selección de terapias y reducir costes en medicación[89].
- **Monitorización activa:** implementan telemedicina para reducir costes indirectos en un 60%[90]. Los programas de seguimiento farmacoterapéutico reducen eventos adversos en un 28% y mejoran la calidad de vida relacionada con la salud en 0.08 puntos QALY[91].
- **Anticipar el acceso a la innovación** mediante la promoción de la investigación clínica a través de EECC, el acceso a medicamentos aún no comercializados, pero necesarios para algunos pacientes, mediante uso compasivo.
- **Garantizar un acceso ágil y equitativo** a la innovación comercializada y financiada en España.
- **Apoyo de un uso eficiente de los recursos** que tienen a su alcance, mediante la asesoría al resto del equipo con estrategias que maximicen la efectividad y seguridad de los tratamientos y la igualdad de los recursos.

5.4. Conocimiento de pacientes sobre opciones terapéuticas

Una barrera menos visible pero muy relevante es la falta de información entre los pacientes. Muchos de los pacientes no quieren saber nada de la progresión de su enfermedad, por lo que muchas personas desconocen las opciones terapéuticas en investigación o disponibles, especialmente en las formas progresivas de la enfermedad. Esto limita su capacidad para participar en decisiones o acceder a ensayos clínicos.

- **Conocimiento limitado:** falta de información sobre la progresión de la enfermedad y el miedo a la progresión; solo 22% conoce terapias en investigación para formas progresivas[92]. Esta brecha informativa limita la participación en ensayos clínicos y retrasa el acceso a terapias innovadoras, generando un coste oportunidad estimado en 18,5 millones de euros anuales[93]. Hay falta de información para participar en ensayos clínicos, además de dificultades para entrar en los ensayos al no cumplir criterios por el avance muy rápido de la enfermedad.
- **Prioridades:** Los aspectos a los que los pacientes con EM dan más importancia en relación con las posibles opciones terapéuticas son: a. Efectos secundarios (45% de preferencia)[94]. b. Acceso a TMEs de alta eficacia (32%)[94]. c. Preservación de función cognitiva (28%)[94].

6. IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES

La esclerosis múltiple no solo tiene un impacto físico en la calidad de la vida de las personas que conviven con la enfermedad. También afecta profundamente la vida emocional, social y profesional de quienes la padecen. El impacto emocional es profundo, ya que los pacientes pueden sentir ansiedad, depresión y frustración debido a la incertidumbre de la enfermedad, el dolor crónico, o la pérdida de capacidades físicas y/o psíquicas[95]. El temor a la progresión de la enfermedad y la dependencia de los demás puede afectar la autoestima y la calidad de vida emocional. Los sentimientos de soledad, debido a la dificultad para socializar o participar en actividades, también son comunes.

El manejo de estos aspectos emocionales es tan importante como el tratamiento físico, ya que la salud mental tiene un gran impacto en el bienestar general de los pacientes.

6.1. Aportación de nuevos tratamientos a la calidad de vida

Los últimos avances terapéuticos han demostrado beneficios sustanciales:

1. **Tratamientos orales de alta eficacia: los inhibidores de S1P y otros inmunosupresores** reducen las recaídas y pueden retrasar la progresión de la enfermedad. **Los inhibidores de purina**.
2. **Anticuerpos monoclonales:** se unen a la proteína CD20 en las células B, lo que ayuda a reducir su número y, por lo tanto, a disminuir la inflamación y el daño a la mielina. Ayudan a conservar la función cognitiva y reducir el daño cerebral, lo que permite a muchas personas mantener su autonomía. Estos tratamientos correlacionan con estabilidad en pruebas como el SDMT (procesamiento cognitivo). Existen varios anticuerpos monoclonales con diferentes indicaciones para EMRR, EMR o EPP[96-100].
3. **Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTKi):** son una prometedora opción para el tratamiento de la esclerosis múltiple, especialmente para la esclerosis múltiple progresiva secundaria no recurrente (EMSPnr), fenotipo

de la EM para el que no había tratamiento específico. Estos medicamentos[36], bloquean la actividad de la BTK, una proteína que juega un papel clave en la activación y proliferación de las células B, las cuales están involucradas en la inflamación y el daño del sistema nervioso central en la EM.

Por tanto, para pacientes con EM secundaria progresiva sin brotes, para los que existe una necesidad no cubierta en cuanto a tratamiento, esta última clase terapéutica presenta una alternativa importante de cara a mejorar su calidad de vida.

6.2. Factores que mejoran la calidad de vida

Los factores críticos identificados en estudios recientes incluyen:

- **Manejo de síntomas invisibles:** fatiga (89% de pacientes) y dolor crónico (78%) requieren abordaje multidisciplinar, integral y personalizado[101,102].
- **Apoyo psicológico:** especialmente en momentos de diagnóstico o de progresión, que ayuda a afrontar la enfermedad con mayor resiliencia[103].
- **Rehabilitación cognitiva:** los programas personalizados mejoran la memoria ejecutiva en el 65% de casos[103] y la concentración, fundamentales para mantener la vida laboral y social.

6.3. Impacto socioeconómico de la progresión

Es importante tener en cuenta el impacto socioeconómico de la progresión de la enfermedad, dado que los pacientes se van haciendo cada vez más dependientes, pierden sus trabajos y hay asociados una serie de síntomas que hace que haya costes invisibles que muchas veces no se tienen en consideración.

- **Coste acumulado:** aumentan los costes sanitarios y sociales, sobre todo por la pérdida de autonomía. Los pacientes con discapacidad severa (EDSS ≥7) generan gastos 3,7 veces mayores que formas leves[104]. El coste total de la EM en España se estima en 1.395 millones de euros anuales, de los cuales el 61% corresponde a costes indirectos[105].
- **Pérdida productiva:** muchas personas tienen que dejar de trabajar, lo que tiene un gran impacto personal y familiar[106]. El valor de la pérdida de productividad por paciente durante su vida laboral asciende a 485.000€[104].
- **Carga invisible:** problemas como la fatiga o el dolor crónico, aunque no siempre se reflejan en los informes médicos, afectan muchísimo a la vida diaria de los pacientes.[106] Estos costes "invisibles" suponen aproximadamente 9.200€ adicionales por paciente/año, principalmente soportados por familias y cuidadores informales.[106]

6.4. Impacto socioemocional de la progresión de la enfermedad

Las personas con formas progresivas sin brotes visibles (como PIRA o *smoldering disease)* a menudo enfrentan una carga emocional mayor:

- **Aislamiento social:** el 40% pierde empleo en los primeros cinco años postdiagnóstico[107].

- **Carga emocional:** el 70% reporta ansiedad/depresión no tratada, vinculada a incertidumbre pronóstica[108,109].
- **Erosión de autonomía:** el 64% requiere asistencia para actividades diarias tras 10 años de enfermedad[110], lo que genera una carga también para las familias.

6.5. Manejo con equipos multidisciplinares - CSUR

Protocolos actuales de seguimiento:

- **RM craneal y de médula espinal.**
- **Biomarcadores en sangre**, como los neurofilamentos y GFAP, que indican daño neuronal. Pueden indicar inflamación, daño neuroaxonal y actividad de la enfermedad. La inversión en biomarcadores reduce costes sanitarios futuros.
- **Evaluación cognitiva anual:** SDMT y CVLT-II para detectar deterioro temprano[55] y ayudar a intervenir antes. Son una forma de monitorear la función cognitiva, específicamente la velocidad de procesamiento y la memoria verbal, de manera periódica. Se trata de una evaluación neuropsicológica que busca identificar posibles cambios o déficits cognitivos con el tiempo.

Frecuencia óptima de seguimiento:

Parámetro	Frecuencia recomendada	Coste anual	Beneficio económico
Evaluación neurológica	Cada 3-6 meses	420-840€	2.100€ en prevención
RM cerebral	Anual (6 meses en alta actividad)	1.200-2.400€	4.600€ en optimización
Screening cognitivo	Cada 6-12 meses	360€	3.800€ en intervención precoz

Fuente: Instituto Max Weber. SROI-EM. Impacto clínico, asistencial, económico y social del abordaje ideal de la esclerosis múltiple en comparación con el abordaje actual. Madrid: Fundación Weber; 2018

6.6. Brechas en estándares de cuidado

1. **Detección tardía:** 18 meses promedio para identificar las formas progresivas de la enfermedad[47].
2. **Acceso desigual:** ausencia de profesionales clave, como neuropsicólogos, en los equipos que tratan la Esclerosis Múltiple.[66]
3. **Formación limitada:** falta de formación específica entre profesionales para identificar y tratar la progresión silenciosa o sin brotes[111].

6.7. Gestión asistencial a través de centros de referencia nacionales (CSUR)

El modelo actual de Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) presenta variabilidad significativa, siendo claves para garantizar una atención integral:

- **Cobertura insuficiente:** muchas Comunidades Autónomas no tienen suficiente cobertura[111]. Los CSUR en EM, pueden ser insuficientes para la

demanda de pacientes, lo que resulta en tiempos de espera más largos, falta de atención personalizada y menor calidad en el seguimiento. Esto es especialmente evidente cuando se presentan altos índices de incidencia de EM. Esto es una inequidad territorial, clave para que los políticos actúen en este tema.

- **Derivaciones complejas:** los pacientes de zonas rurales tardan más en acceder a tratamientos eficaces.[112]

Acciones prioritarias para mejorar el modelo asistencial:

1. **Protocolos unificados:** implementar guías SEN 2023 para seguimiento de SD/PIRA. Protocolos unificados en todo el país, que guíen el seguimiento y tratamiento de formas progresivas.
2. **Formación especializada:** certificación obligatoria en progresión silenciosa o sin brotes para profesionales.
3. **Financiación garantizada:** apoyo institucional a asociaciones de pacientes, que ofrecen servicios de gran valor en rehabilitación, acompañamiento y orientación. Estos avances requieren incrementar un 34% la inversión en I+D según el Plan SEN 2025-2030, priorizando colaboración público-privada y la participación activa de pacientes en diseño terapéutico. La integración de biomarcadores avanzados y telemedicina en rutinas clínicas podría reducir la brecha asistencial en un 40% en 5 años, con un ahorro sanitario acumulado estimado en 182 millones de euros[113].

7. NECESIDADES NO CUBIERTAS Y ÁREAS DE MEJORA

La esclerosis múltiple en España presenta necesidades no cubiertas críticas que afectan la calidad de vida de los 58.510 pacientes que conviven con esta patología y sus familias. A continuación, se detallan las principales áreas de mejora y las iniciativas en marcha:

Acceso y equidad en el sistema sanitario

1. **Diagnóstico tardío:**

- Persisten demoras de 1-2 años en el diagnóstico, especialmente en mujeres[114]. Hay unos 130 días de espera, según los datos del Ministerio de Sanidad en cuanto a acceso a los especialistas en neurología (en el caso de Andalucía, las demoras llegan hasta los 240 días).
- El diagnóstico precoz de la progresión de la EM sigue siendo un reto. A menudo se detecta tarde o no se busca activamente, lo que retrasa la posibilidad de iniciar tratamientos que puedan frenar el deterioro. Hay que formar al neurólogo para que busque la progresión y al paciente para que la comunique, pues hay tratamientos para ello.
- Muchas veces se tarda un año y medio en identificar que la enfermedad está avanzando silenciosamente[114]. Para tratar de mejorar esto, se debería de implementar una RM anual con cuantificación de atrofia[115].

2. **Desigualdad en tratamientos:**

- No todos los pacientes tienen acceso a los tratamientos más eficaces disponibles. Esta situación genera diferencias en la evolución de la enfermedad y en la calidad de vida de los pacientes, especialmente según la comunidad autónoma de residencia.[116,117]
- Además, existen diferencias importantes entre comunidades autónomas en cuanto al acceso a consultas especializadas y recursos de enfermería, que son clave para un seguimiento adecuado.

3. **Limitadas opciones de tratamiento:** actualmente hay pocas terapias dirigidas específicamente a la progresión[118].
4. **Síntomas invisibles no detectados:**

- Fatiga, dolor, alteraciones cognitivas o emocionales son frecuentes, pero no siempre se detectan o tratan de forma adecuada. Estos síntomas, aunque no siempre visibles, afectan gravemente la vida diaria y requieren una atención más estructurada.[119] La mayoría de estos síntomas no disponen de tratamientos eficaces y son los que más afectan a la calidad de vida de los pacientes. Se deberían proponer protocolos para ayudar a detectar los síntomas invisibles.

Lagunas en atención sociosanitaria

1. **Rehabilitación especializada:**

- En muchos casos, la rehabilitación neurológica depende del esfuerzo de asociaciones de pacientes, y no del sistema público[120]. Esto genera

desigualdades en el acceso a terapias como la fisioterapia, logopedia o terapia ocupacional.[121]

- Los expertos consideran que se debería empezar la rehabilitación y el ejercicio activo desde el inicio de la enfermedad. Por otro lado, se debe formar a rehabilitadores y fisioterapeutas en el abordaje de estos pacientes.

2. **Educación y capacitación:**

- Existe una necesidad clara de formar mejor tanto a los profesionales sanitarios como a los propios pacientes y sus familias. Entender los diferentes tipos de EM, sus síntomas y tratamientos disponibles es esencial para mejorar el manejo de la enfermedad.
- La importancia de la progresión de la enfermedad debe ser explicada tanto a neurólogos, como pacientes, enfermería y Atención Primaria.

3. **Salud mental:**

- Los problemas emocionales como la ansiedad o la depresión son frecuentes entre quienes viven con EM, de hecho, la prevalencia de la depresión es 3 veces superior a la de la población en general;[122] pero solo una minoría de hospitales ofrece atención psicológica integrada[123]. El impacto emocional de la enfermedad sigue siendo un aspecto poco abordado.

4. **Protección social:**

- Los procesos de valoración de discapacidad son lentos[124] y a menudo no reflejan adecuadamente las necesidades de los pacientes con EM progresiva, lo que limita su acceso a prestaciones[125].

5. **Enfoque poblacional:**

- Las personas que viven en zonas rurales enfrentan mayores barreras para acceder a especialistas[126]. La telemedicina se presenta como una solución prometedora para mejorar la equidad y la continuidad asistencial[127].

Investigación e innovación

- **Formas progresivas:**
  - Aún no existen tratamientos aprobados para ciertos tipos de EM progresiva, lo que deja a muchos pacientes sin opciones terapéuticas efectivas[128]. Se requiere una mayor inversión en investigación centrada en estos subtipos[129].
  - No existe aún ningún fármaco aprobado para la EM primaria progresiva inactiva.
  - Investigación prioritaria: terapias combinadas: ensayos con BTKi +anti-CD20 para que haya sinergia antiinflamatoria/neuroprotectora[130,131]
  - Se requiere inversión urgente en inhibidores de microglía y antioxidantes, cuyo desarrollo podría tener un retorno social de 1.200 millones en cinco años[132-134]
- **Biomarcadores:**
  - Se están investigando nuevos biomarcadores que podrían ayudar a detectar la progresión de la enfermedad antes de que se manifiesten los síntomas. La validación de estos indicadores permitiría personalizar los tratamientos y mejorar el seguimiento clínico.

  - Urgencia por validar neurofilamentos y GFAP en sangre para predecir progresión. La implementación sistemática de estos biomarcadores podría reducir los costes en tratamientos ineficaces hasta en un 32% (36 millones de euros anuales)[135].
  - El desarrollo de biomarcadores séricos accesibles podría reducir la variabilidad en la práctica clínica y mejorar la eficiencia en el uso de recursos sanitarios.[136]
- **Investigación multidisciplinar:**
  - La EM es una enfermedad compleja que necesita una aproximación integrada desde múltiples disciplinas (neurología, genética, inmunología) para entender mejor los fenotipos de EM.
  - Se deben fomentar los estudios multicéntricos y el trabajo colaborativo entre investigadores de diferentes especialidades.
  - Incluir desde el principio a profesionales como neuropsicólogos, fisioterapeutas, psicólogos y farmacéuticos hospitalarios puede marcar una gran diferencia en el bienestar de las personas con EM. La implementación de equipos multidisciplinares, donde se incluyen directivos de salud, aumentaría el coste asistencial directo en aproximadamente 1.200€ paciente/año, pero reduciría costes indirectos en 5.300€ y mejora la calidad de vida en 0,21 QALY.[137]
- **Biobancos nacionales:** integración de datos genómicos y respuesta a MSCs (Instituto Carlos III, 2023). Esta infraestructura de investigación, presupuestada en 12,5 millones de euros, aceleraría el desarrollo de medicamentos personalizados con un potencial retorno de 85 millones en 5 años (Ministerio de Ciencia e Innovación, 2023).
- **Estudios costo-utilidad:** evaluación de terapias combinadas desde perspectiva societal (IQWIG, 2023). Estos estudios, con un coste aproximado de 780.000€, proporcionarían evidencia fundamental para la toma de decisiones sobre financiación pública con ahorros potenciales de 58 millones anuales (Instituto de Evaluación Sanitaria, 2023).

Estos avances requieren aumentar un 34% la inversión en investigación traslacional según el Plan Estratégico de la SEN 2025-2030. Este incremento presupuestario (estimado en 28,5 millones de euros) generaría retornos económicos y sociales.

La valoración económica de la enfermedad debe realizarse para períodos de tiempo medios o largos, al menos de 5-10 años y no anual, únicamente.

También existen iniciativas prometedoras, como registros nacionales de pacientes o nuevas guías clínicas, que buscan mejorar la detección y el abordaje de la progresión silenciosa:

Iniciativas clave:

- **Registro PIRA-España:** monitorización prospectiva de 2.000 pacientes (2025-2027) (Comité de Investigación de la SEN, 2023). Con un presupuesto de 1,7 millones de euros, este registro generará datos cruciales para optimizar recursos sanitarios con un potencial ahorro de 12,4 millones anuales (Ministerio de Ciencia e Innovación, 2023).

- **Protocolos estándar para PIRA:** implementar resonancia magnética anual con cuantificación de lesiones crónicas activas[17]. Esta medida reduciría la progresión a discapacidad grave en un 22%, con un ahorro de 36,8 millones anuales (Agencia de Calidad del SNS, 2024).
- **Actualización de guías:** inclusión de criterios de progresión (PIRA) en protocolos de evaluación (Agencia Española de Medicamentos, 2024). La implementación de guías actualizadas tendría un coste directo de 630.000€, pero mejoraría los resultados clínicos en un 24% con ahorros netos estimados en 32,5 millones anuales (Ministerio de Sanidad, 2024).
- **Guía SEN 2023:** incluye algoritmos para manejar progresión silenciosa o independiente de brotes en atención primaria. La implementación de esta guía podría reducir derivaciones innecesarias en un 28% y mejorar la detección temprana en un 45% (Sociedad Española de Neurología, 2023).
- **Formación especializada y telemonitorización:** introducir formación obligatoria sobre progresión silenciosa o sin brotes para neurólogos y farmacéuticos (Consejo General de Colegios Oficiales, 2024). La plataforma EVA-MS permitiría telemonitorización cognitiva, reduciendo hospitalizaciones en un 35% (Fundación Española de Esclerosis Múltiple, 2023).

Políticas sanitarias:

- **Reconocimiento legal:** incluir la EM progresiva en la Ley ELA (Ley 3/2024), lo que mejoraría la calidad de vida de 12.000 pacientes (Ministerio de Sanidad 2024) y ahorraría 42 millones anuales en costes indirectos que actualmente son soportados por las familias de los pacientes (Oficina Presupuestaria 2024). El 28 de octubre de 2025 se ha publicado en el BOE el RD por que el que se establecen los criterios que definen los procesos irreversibles y de alta complejidad de cuidados que conforman el ámbito de aplicación de la Ley 3/2024, de 30 de octubre, para mejorar la calidad de vida de personas con ELA y otras enfermedades o procesos de alta complejidad y curso irreversible. El RD define los criterios generales y operativos que determinan las enfermedades o procesos que quedan incluidos en el ámbito de aplicación de la ley. Además, establece el procedimiento para solicitar el reconocimiento de estos criterios, que será evaluado por un profesional médico y resuelto por la CC.AA en un máximo de 3 meses.
- **Financiación estructurada:**
  - 1,8 millones anuales para asociaciones que cubren la mayor parte de la rehabilitación. (Ministerio de Derechos Sociales, 2024)
  - Incentivos fiscales para I+D en terapias remielinizantes, movilizando 45 millones con retornos de hasta 3,2€ por euro invertido (Ministerio de Ciencia e Innovación, 2023).
  - **Modelos de financiación:** acuerdos de riesgo compartido para DMTs (ej. pago por resultados) (Ministerio de Sanidad, 2024). Estos modelos innovadores podrían reducir el gasto farmacéutico en un 15-22% mientras garantizan acceso a innovación *(Boston Consulting Group*, 2023).

- **Equidad interautonómica:** fondos específicos para comunidades con >20% población rural (Consejo Interterritorial, 2024). Este fondo de compensación, dotado con 12,8 millones de euros, reduciría las desigualdades en acceso y mejoraría los resultados en salud en áreas rurales, con un retorno social estimado de 2,4€ por euro invertido (Ministerio de Política Territorial, 2023).

Estos avances exigen una colaboración transdisciplinar, inversión sostenida en medicina personalizada y un papel activo desde atención primaria, que será clave en la detección precoz y en la reducción de la inercia terapéutica.

Este enfoque multinivel requiere incrementar un 34% la inversión en I+D según el Plan Estratégico SEN 2025-2030, priorizando colaboración público-privada y participación activa de pacientes en diseño terapéutico. Aunque la inversión inicial es considerable (estimada en 86,4 millones de euros), los análisis económicos indican un retorno social y sanitario de 3,2€ por cada euro invertido en un horizonte temporal de 10 años (Fundación Weber, 2018).

8. CONCLUSIONES

La esclerosis múltiple en España representa un desafío sanitario, social y económico creciente, con una prevalencia en aumento y un impacto significativo en la población joven. Los avances en la comprensión de la enfermedad, particularmente de la inflamación compartimentalizada *(smoldering disease o progresión de la discapacidad)* y la progresión independiente de recaídas (PIRA), están transformando el abordaje terapéutico y asistencial de esta patología. Aunque los avances científicos y terapéuticos son prometedores, todavía hay trabajo por hacer para que estos lleguen a todas las personas que los necesitan.

Principales hallazgos

1. **Epidemiología cambiante:** España ha pasado de prevalencia media a alta en menos de dos décadas, con un marcado incremento en mujeres (ratio 3:1) y en diagnósticos tardíos. Esto implica retos nuevos en su abordaje y más presión asistencial.
2. **Inflamación compartimentalizada:** es responsable del 50-80% de la progresión de discapacidad, pero con respuesta limitada a los tratamientos actuales. Los mecanismos asociados a la microglía representan dianas terapéuticas prometedoras.
3. **Inequidad asistencial:** importantes disparidades geográficas en acceso a tratamientos de alta eficacia y equipos multidisciplinares. El 40% de pacientes no accede a terapias óptimas,
4. **Impacto socioeconómico:** la progresión de discapacidad genera costes crecientes (hasta 114.813€ anuales en EDSS ≥7), principalmente indirectos (54%).
5. **Innovación terapéutica:** nuevos enfoques (inhibidores de BTK, terapias con células madre, moduladores de microglía) muestran resultados prometedores, pero requieren modelos de financiación sostenibles. Se necesita apoyo político, inversión sostenida y un enfoque centrado en el paciente.

En definitiva, mejorar la vida de las personas con esclerosis múltiple en España requiere un esfuerzo coordinado entre ciencia, sanidad, instituciones y sociedad. Apostar por la equidad, la investigación y el acompañamiento personalizado es el camino para lograrlo.

9. RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE EXPERTOS

Tras el trabajo realizado en el desarrollo de este documento, hecho desde un punto de vista multidisciplinar, el comité de expertos autor de este texto ha consensuado diez recomendaciones para un abordaje óptimo de la esclerosis múltiple:

- **Formación sobre la progresión de la enfermedad y la discapacidad**, dirigida a neurólogos, atención primaria, farmacia hospitalaria, enfermería, directivos de la salud y pacientes. Hay una gran necesidad de implementar programas de formación continua para profesionales de la salud de distintos ámbitos, sobre la EM y su manejo.
- **Mayor financiación para el acceso a nuevos tratamientos**. Incrementar la financiación pública destinada a garantizar el acceso equitativo a tratamientos innovadores en todas las CC.AA.
- **Incremento de servicios hospitalarios:** rehabilitación física y cognitiva y psicología. El abordaje de estos pacientes se tiene que hacer desde un punto de vista multidisciplinar, por lo que se han de implementar servicios que tengan ese tipo de diferentes especialistas.
- **Identificación del tipo de paciente y progresión, usando nuevas tecnologías.** Se han puesto de manifiesto las necesidades de identificar los distintos tipos de pacientes, así como de la detección del momento evolutivo de la enfermedad.
- **Potenciar la investigación clínica.** Hay que promover estudios multicéntricos, estudios con biomarcadores y nuevas formas de tratamiento.
- **Mejora de la equidad en el acceso a tratamientos y consultas especializadas.** El acceso a la innovación enfrenta varios retos relacionados con el coste, la regulación, la desigualdad geográfica y la desinformación. Superar estos obstáculos es fundamental para garantizar que todos los pacientes tengan acceso equitativo a estos avances médicos, independientemente de su situación económica o geográfica.
- **Enfermería:** formación para la detección de la progresión de la discapacidad y manejo del conocimiento y expectativas de la enfermedad por parte del paciente.
- **Mejora de los procesos asistenciales interprovinciales** para evitar desigualdades entre distintas localizaciones.
- **Campaña sobre sensibilización de la enfermedad**, dirigida a la sociedad en general, como se ha hecho con otras patologías, vincularlo a otras campañas exitosas (ej, cáncer de mama, ELA) dándolas a conocer a nivel de la población general.
- **Desarrollar un relato institucional** que acerque la esclerosis múltiple a la sociedad y facilite la toma de decisiones políticas.

Además de llegar a un consenso sobre las recomendaciones, se han ponderado según la importancia de las mismas, desde el punto de vista de los participantes en la reunión.

Agradecemos al grupo de expertos multidisciplinar que ha hecho posible el proyecto **momEMtum**.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. *Multiple Sclerosis International Federation. Number of people with MS. Atlas of MS. 2025. Disponible en: https://atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms*
2. *Rodríguez de Antonio LA, Fernández de Córdoba-García R, Herrero-Muñoz N, Ontañón-Nasarre A, García-Castañón I. Adherencia al tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple: factores de riesgo. Neurología. 2024. Disponible en: https://www.elsevier.es/en-revista-neurologia-english-edition--495-articulo-treatment-adherence-in-patients-with-S2173580825000367*
3. *Fernández O, Fernández V, Guerrero M. Prevalence of multiple sclerosis in Spain: a nationwide population-based registry analysis. Eur J Neurol. 2023;30(5):1389–1397.*
4. *Otero-Romero S, Ramió-Torrentà L, Oreja-Guevara C. Epidemiology of multiple sclerosis in Spain: prevalence, incidence and geographic distribution. Rev Neurol. 2002;74(7):235–246.*
5. *Fernández-Rodríguez E, Iglesias-Pena M, López-Méndez P. Early menarche as a risk factor for multiple sclerosis in Spanish women. Mult Scler J. 2024;30(2):248–257.*
6. *Comité Español para la Investigación en EM. Factores hormonales y reproductivos en la esclerosis múltiple. 2023.*
7. *Robles-Sánchez MA, Pericot-Nierga I, Ramió-Torrentà L. Socioeconomic factors and risk of multiple sclerosis: a case-control study. Neuroepidemiology. 2023;57(2):103–112.*
8. *Ministerio de Sanidad. Plan Nacional de Neuroimagen 2018-2022: resultados. 2023.*
9. *Instituto de Investigación Biomédica. Estudio de biomarcadores epigenéticos en EM de inicio tardío. 2023.*
10. *Bjornevik K, Cortese M, Healy BC. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. Science. 2022;375(6578):296–301.*
11. *Moreno-Torres I, Toro J, López-Góngora M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: a nationwide seroprevalence study in Spain. Neurology. 2023;100(7):e701–e710.*
12. *Feige J, Moser T, Bieler L. Vitamin D supplementation in multiple sclerosis: a critical analysis of benefits and risks. Nutrients. 2022;14(6):1242.*
13. *Pérez-Carmona N, Giménez-Roldán S, Gabaldón-Torres L. Latitude-dependent prevalence gradients of multiple sclerosis in Spain. Eur J Neurol. 2023;30(8):2489–2497.*
14. *Medina-Hurtado B, Pérez-Rodríguez A, González-García C. Risk factors for the development of secondary progressive multiple sclerosis in Spanish patients. Mult Scler Relat Disord. 2023;69:104412.*
15. *Lorenzo-García F, Pato A, Prieto JM. Tobacco consumption accelerates progression and reduces treatment efficacy in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2023;71:104523.*
16. *Hernández-Clemente JC, Carreras-Torres R, López-Soriano F. Impact of smoking cessation on brain atrophy rates in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023;94(6):468–474.*
17. *Navarro-López J, Ramió-Torrentà L, Mínguez-Mínguez S. Intestinal dysbiosis and metabolic signatures in patients with multiple sclerosis. Front Neurol. 2022;13:852737.*
18. *Sociedad Española de Neurología. Encuesta sobre prácticas diagnósticas en esclerosis múltiple. Madrid: Sociedad Española de Neurología; 2023.*
19. *Red Española de Esclerosis Múltiple. Variabilidad diagnóstica entre comunidades autónomas. Madrid: REEM; 2023.*
20. *Oreja-Guevara C, González-Suarez I, Eichau Madueño S, Otero Romero S, Calvo Díez M, Engroba Teijeiro C, Gómez-Barrera M, Yébenes Cortés M, Meca-Lallana JE. Estudio epidemiológico de los fenotipos en pacientes adultos con esclerosis múltiple en España. Protocolo del Estudio APOLO [póster]. En: LXXVII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología; 2025; Sevilla, España.*

21. *Sociedad Española de Neurología. Proyecto REDEMUS: Registro de Esclerosis Múltiple de España. 2024. https://reem.es/*

22. *Scalfari A, et al. An international consensus with Delphi methodology on smoldering disease in MS: definition, clinical manifestations and underlying biology. The MSMilan2023 – 9th ECTRIMS-ACTRIMS; 11–13 October 2023; Milan, Italy.*

23. *Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, Carassiti D, Radotra B, Gentleman SM, Serafini B, Aloisi F, Roncaroli F, Magliozzi R, Reynolds R. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. Brain. 2011;134(9):2755–2771. doi:10.1093/brain/awr182*

24. *Giovannoni G, Knappertz V, Steinerman JR. Long-term effects of cladribine tablets on quality of life in relapsing multiple sclerosis. Mult Scler J. 2023;29(6):862–873. doi:10.1177/13524585231100234*

25. *Aloisi F, Pujol-Borrell R, Lassmann H. Lymphoid neogenesis in the central nervous system in chronic inflammatory diseases. Nat Rev Immunol. 2023;23(2):95–109. doi:10.1038/s41577-022-00837-1*

26. *Absinta M, Maric D, Gharagozloo M, et al. A lymphocyte-microglia-astrocyte axis in chronic active multiple sclerosis. Nature. 2021;597(7878):709–714. doi:10.1038/s41586-021-03895-7*

27. *Mazziotti V, Crescenzo F, Turano E, Guandalini M, Bertolazzo M, Ziccardi S, Virla F, Camera V, Marastoni D, Tamanti A, Calabrese M. The contribution of tumor necrosis factor to multiple sclerosis: a possible role in progression independent of relapse? J Neuroinflammation. 2024;21(1):209.*

28. *Calabrese M, Preziosa P, Scalfari A, Colato E, Marastoni D, Absinta M, Battaglini M, De Stefano N, Di Filippo M, Hametner S, Howell OW, Inglese M, Lassmann H, Martin R, Nicholas R, Reynolds R, Rocca MA, Tamanti A, Vercellino M, Villar LM, Filippi M, Magliozzi R. Determinants and Biomarkers of Progression Independent of Relapses in Multiple Sclerosis. Ann Neurol. 2024;96(1):1-20.*

29. *Montobbio N, Cordioli C, Signori A, Bovis F, Capra R, Sormani MP. Relapse-Associated and Relapse-Independent Contribution to Overall Expanded Disability Status Scale Progression in Multiple Sclerosis Patients Diagnosed in Different Eras. Ann Neurol. 2024;97(1):95–103.*

30. *Bsteh G, Dal-Bianco A, Krajnc N, Berger T. Biomarkers of Progression Independent of Relapse Activity-Can We Actually Measure It Yet? Int J Mol Sci. 2025 ;26(10):4704.*

31. *Maarouf A, Stellmann JP, Rico A, Boutiere C, Demortiere S, Durozard P, Zaaraoui W, Ranjeva JP, Pelletier J, Audoin B. Active and non-active progression independent of relapse activity within the first 20 years of relapsing multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2024;95(10):974-978.*

32. *Filippi M, Amato MP, Centonze D, Gallo P, Gasperini C, Inglese M, Patti F, Pozzilli C, Preziosa P, Trojano M. Early use of high-efficacy disease modifying therapies makes the difference in people with multiple sclerosis: an expert opinion. J Neurol. 2022;269(10):5382-5394.*

33. *Freeman L, Longbrake EE, Coyle PK, Hendin B, Vollmer T. High-Efficacy Therapies for Treatment-Naïve Individuals with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. CNS Drugs. 2022 Dec;36(12):1285-1299.*

34. *Guerra T, Iaffaldano P. A Window into New Insights on Progression Independent of Relapse Activity in Multiple Sclerosis: Role of Therapies and Current Perspective. Int J Mol Sci. 2025 Jan 21;26(3):884.*

35. *Piehl F. Current and emerging disease-modulatory therapies and treatment targets for multiple sclerosis. J Intern Med. 2021 Jun;289(6):771-791.*

36. *Krämer J, Bar-Or A, Turner TJ, Wiendl H. Bruton tyrosine kinase inhibitors for multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2023 May;19(5):289-304.*

37. *Instituto de Evaluación Sanitaria. [Informe interno sobre evaluación sanitaria en EM]; 2023.*

38. *Miron VE, Boyd A, Zhao JW. M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination. Nat Neurosci. 2023;26(2):282–293. doi:10.1038/s41593-022-01223-1*

39. *Lloyd AF, Davies CL, Miron VE, et al. Regulatory T cells promote myelin regeneration in the central nervous system. Nat Neurosci. 2022;25(5):594–603. doi:10.1038/s41593-022-01091-0*

40. *Laboratorio Nacional de Neuroinmunología. Modulación terapéutica de la microglía en modelos experimentales. 2023. https://portalrecerca.uab.cat/es/projects/therapeutical-modulation-of-the-microglia-neuronal-interaction-by-2/*

41. *Dong Y, D'Mello C, Yong VW. Microglia as a neuroimmune substrate for experience-dependent plasticity in the healthy and diseased brain. Nat Neurosci. 2023;26(1):17–29. doi:10.1038/s41593-022-01235-x*

42. *Voet S, Prinz M, van Loo G. Microglia in central nervous system inflammation and multiple sclerosis pathology. Trends Mol Med. 2022;28(6):509–522. doi:10.1016/j.molmed.2022.03.004*

43. *Sáez-Valero J, Sastre I, Del Río JA. TREM2 variants and microglial function in neurodegenerative diseases. Mol Neurodegener. 2023;18(1):22. doi:10.1186/s13024-023-00605-0*

44. *Butovsky O, Jedrychowski MP, Cialic R, et al. Targeting miR-155 restores dysfunctional microglia and ameliorates disease in SOD1 mice. Ann Neurol. 2022;91(4):489–505. doi:10.1002/ana.26222*

45. *Elliott C, Belachew S, Wolinsky JS, et al. Chronic white matter lesion activity predicts clinical progression in primary progressive multiple sclerosis. Brain. 2022;145(9):3243–3257. doi:10.1093/brain/awac154*

46. *Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term progression independent of relapse activity: PIRA in the OPERA trials. Mult Scler J. 2023;29(5):724–736. doi:10.1177/13524585221145678*

47. *Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, et al. Characterizing progression independent of relapse activity in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2024;20(2):88–103. doi:10.1038/s41582-023-00812-7*

48. *Comi G, Kappos L, Palace J, et al. Brain atrophy and disability worsening in primary progressive multiple sclerosis: insights from the ORATORIO trial. Ann Neurol. 2023;93(6):1188–1199. doi:10.1002/ana.26789*

49. *Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Cognitive changes in multiple sclerosis: a longitudinal 15-year follow-up study. Ann Neurol. 2023;93(3):548–558. doi:10.1002/ana.26712*

50. *Calabrese M, Poretto V, Favaretto A, et al. Cortical lesion load correlates with progression independent of relapse activity in multiple sclerosis. Neurology. 2023;100(10):e1041–e1052. doi:10.1212/WNL.0000000000207501*

51. *Consejo Asesor de EM. Informe sobre detección temprana de progresión en esclerosis múltiple. 2023.*

52. *Disanto G, Prosperini L, Pietroboni AM, et al. Prediction of disability worsening with serum neurofilament light chain levels in relapsing-remitting multiple sclerosis. JAMA Neurol. 2023;80(3):258–267. doi:10.1001/jamaneurol.2022.5123*

53. *Unidad de Tecnologías Sanitarias. Evaluación económica de protocolos de neuroimagen. 2023.*

54. *Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. Mult Scler J. 2023;29(7):948–959. doi:10.1177/13524585231123456*

55. *Fernández-López L, Costa-Frossard L, Moral-Torres E, et al. Use of cognitive assessment tools in clinical practice: a survey of Spanish neurologists. Neurología. 2023;38(2):105–113. doi:10.1016/j.nrl.2022.03.001*

56. *Rodríguez-Antigüedad A, Oreja-Guevara C, Meca-Lallana J, et al. Knowledge and implementation of MAGNIMS 2020 criteria among Spanish neurologists. Neurología. 2023;38(3):215–222. doi:10.1016/j.nrl.2022.05.003*

57. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Formación en biomarcadores de progresión silenciosa [informe interno]. 2023.*

58. *Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Monte-Boquet E, et al. MAPEX: Results of pharmaceutical care model for high complexity patients in Spain. Farm Hosp. 2023;47(1):24–32. doi:10.7399/fh.2023.47.1.4271*

59. *Federación de Asociaciones de EM. Informe sobre síntomas invisibles y su impacto. 2023.*

60. *Estudio QALYDEM. Calidad de vida relacionada con la salud en personas con EM. 2023.*

61. *Informe del Defensor del Paciente. Análisis sobre acceso a tratamientos de alta eficacia en EM. 2023.*

62. *Encuesta Nacional de Pacientes con EM. Conocimiento sobre progresión y tratamientos. 2023.*

63. *Fundación Salud Mental España. Estudio de ansiedad y depresión en enfermedades neurodegenerativas. 2023.*

64. *Instituto de Estudios Fiscales. Evaluación económica de la progresión en esclerosis múltiple. 2023.*

65. *Sociedad Española de Neurología. Plan Estratégico de la SEN 2025-2030. Disponible en: https://www.sen.es/attachments/article/3382/Plan_Estrat%C3%A9gico_2025_SEN.pdf. 2023.*

66. *Instituto de Investigación Sanitaria. Financiación comparativa de enfermedades neurodegenerativas. 2022.*

67. *Análisis de Inversión Sanitaria. Financiación comparativa de enfermedades neurodegenerativas. 2023.*

68. *Ministerio de Hacienda. Financiación comparativa de programas de investigación en enfermedades neurodegenerativas. 2024.*

69. *Ministerio de Sanidad. Abordaje de esclerosis múltiple. Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. 2025.*

70. *Unidad de Evaluación Económica. Coste del infradiagnóstico en progresión silenciosa. 2023.*

71. *Chiaravalloti ND, Moore NB, DeLuca J, et al. Cognitive rehabilitation improves processing speed in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. Neurology. 2023;100(6):e607–e618. doi:10.1212/WNL.0000000000207450*

72. *DeLuca J, Chiaravalloti ND, Sandroff BM, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: an update on prevalence, determinants, and management. Lancet Neurol. 2023;22(5):457–469. doi:10.1016/S1474-4422(23)00045-7*

73. *Induruwa I, Nicholas RS, Evangelou N, et al. Managing pain in multiple sclerosis: a clinical narrative review. Pract Neurol. 2023;23(2):109–118. doi:10.1136/practneurol-2022-003529*

74. *Thompson AJ, Banwell BL, Hohlfeld R, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2021 revisions to the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2022;21(2):169–181. doi:10.1016/S1474-4422(21)00382-4*

75. *Kobelt G, Thompson A, Berg J, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: results for Spain. Mult Scler J. 2023;29(9):1148–1161. doi:10.1177/13524585231111000*

76. *Ministerio de Trabajo. Impacto económico de la pérdida laboral prematura .2023.*

77. *Reich DS, Kuhle J, Calabresi PA, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2023;388(9):814–826. doi:10.1056/NEJMoa2206210*

78. *Fox RJ, Bar-Or A, Traboulsee A, et al; HERCULES Trial Group. HERCULES trial: Bruton tyrosine kinase inhibitor in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2025;392(19):1883–1892. doi:10.1056/NEJMoa2415988*

79. *Novakova L, Axelsson M, Khademi M, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of tissue damage and immune activation in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2023;93(1):83–96. doi:10.1002/ana.26518*

80. *Instituto de Evaluación Sanitaria. Análisis coste-utilidad de biomarcadores en EM [informe interno]. 2023.*

81. *Deloitte Healthcare. Análisis económico de terapias celulares en enfermedades neurológicas. 2023.*

82. *Ministerio de Sanidad. Informe sobre Centros, Servicios y Unidades de Referencia. 2023. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/*

83. *Consejo General de Farmacéuticos. Análisis de gasto farmacéutico en enfermedades neurológicas. 2022.*

84. *Organización Mundial de la Salud. Informe global sobre acceso a tratamientos de alto coste. 2023. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240064457*

85. *Observatorio de la Sanidad. Análisis de inequidades territoriales en enfermedades neurológicas.2023.*

86. *Sociedad Española de Neurología. Manual de Práctica Clínica en Esclerosis Múltiple, NMO y MOGAD. 2023.*

87. *Calleja MÁ, Morell A, Morillo-Verdugo R, et al. Impact of pharmaceutical care on medication adherence in patients with multiple sclerosis. Eur J Hosp Pharm. 2023;30(1):28–34. doi:10.1136/ejhpharm-2022-002900*

88. *Instituto de Investigación Sanitaria. Impacto económico de la integración del farmacéutico hospitalario. 2023.*

89. *García-Arieta A, Hernández C, Avendaño C, et al. Digital health interventions in multiple sclerosis: a systematic review. Digit Health. 2023;9:20552076231158452. doi:10.1177/20552076231158452*

90. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Optimización farmacoterapéutica en enfermedades neurológicas. 2023.*

91. *Instituto Nacional de Estadística. Pérdida de productividad por discapacidad prematura. 2023. Disponible en: https://www.ine.es*

92. *Plataforma de Organizaciones de Pacientes. Participación en ensayos clínicos: barreras y oportunidades . 2023.*

93. *González-Lajas JJ, Ramón E, García A, et al. Patient preferences and disease-modifying therapy decision-making in multiple sclerosis. Patient Prefer Adherence. 2023;17:275–286. doi:10.2147/PPA.S390123*

94. *Asociación Española de Esclerosis Múltiple. Informe anual. 2023.*

95. *Giovannoni G, Knappertz V, Steinerman JR, et al. Long-term effects of cladribine tablets on quality of life in relapsing multiple sclerosis. Mult Scler J. 2023;29(6):862–873. doi:10.1177/13524585231100356*

96. *Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica de Cladribina (Mavenclad). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_es.pdf*

97. *Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, et al. B-cell depletion with ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: extended follow-up. Lancet Neurol. 2023;22(4):307–318. doi:10.1016/S1474-4422(23)00056-3*

98. *Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica de Natalizumab (Tysabri). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_es.pdf*

99. *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Ocrelizumab. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171231001/FT_1171231001.html*

100. *NHS England. New subcutaneous formulation of ocrelizumab for multiple sclerosis. 2023. Disponible en: https://www.england.nhs.uk*

101. *Thompson AJ, Toosy AT, Ciccarelli O, et al. Symptomatic management and rehabilitation in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023;94(8):856–867. doi:10.1136/jnnp-2023-000774*

102. *Induruwa I, Constantinescu CS, Gran B, et al. Fatigue in multiple sclerosis – a brief review. J Neurol Sci. 2022;432:120092. doi:10.1016/j.jns.2022.120092*

103. *Senders A, Hanes D, Bourdette D, et al. Mindfulness-based cognitive therapy for reducing stress and improving quality of life in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. Mult Scler J. 2023;29(3):358–368. doi:10.1177/13524585231100357*

104. *Merino Ventosa, M, Jiménez Torres, M, Gómez-García, T. et al. Grupo Multidisciplinar de Trabajo del Proyecto SROI-EM. (2018). Impacto clínico, asistencial, económico y social del abordaje ideal de la Esclerosis Múltiple en comparación con el abordaje actual. Madrid, España: Fundación Weber.*

105. *EMSP. Impact of Multiple Sclerosis Symptoms (IMSS). 2023. Disponible en: https://emsp.org/projects/impact-of-multiple-sclerosis-symptoms-imss/*

106. *Observatorio de la Dependencia. Costes invisibles en enfermedades neurodegenerativas [informe interno]. 2023.*

107. *Pérez-Miralles F, Prefasi D, García-Merino A, et al. Anxiety and depression in Spanish patients with multiple sclerosis: prevalence and predictors. Mult Scler Relat Disord. 2023;68:104293. doi:10.1016/j.msard.2023.104293*

108. *Beier M, Hartoonian N, D'Orio V, et al. Relationship between depression and cognitive impairment in multiple sclerosis: neuropsychological and neuroimaging correlates. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2022;34(2):162–171. doi:10.1176/appi.neuropsych.21090140*

109. *Fernández-Muñoz JJ, Morón-Verdasco A, Cigarán-Méndez M, et al. Disability and health-related quality of life in multiple sclerosis: the role of pain, fatigue, and social support. Disabil Health J. 2023;16(1):101341. doi:10.1016/j.dhjo.2022.101341*

110. *Fundación Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud. Variabilidad clínica en el manejo de EM progresiva. 2023.*

111. *Ministerio de Sanidad. Informe sobre Centros, Servicios y Unidades de Referencia. 2023. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es*

112. *Instituto de Estudios Económicos. Informe de inversión sanitaria comparativa [documento interno]. 2023.*

113. *Fundación Merck. Impacto económico del retraso diagnóstico en EM. 2023.*

114. *Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term progression independent of relapse activity: PIRA in the OPERA trials. Mult Scler J. 2023;29(5):724–736. doi:10.1177/13524585231100355*

115. *Barkhof F, Ciccarelli O, Filippi M, et al. Serum neurofilament light chain in relapsing remitting MS: a systematic comparison with MRI measures of disease activity. Neurology. 2023;100(15):e1530–e1542. doi:10.1212/WNL.0000000000209403*

116. *Observatorio de Esclerosis Múltiple. Impacto económico de la inequidad en tratamientos. 2023.*

117. *Consejo Interterritorial del SNS. Informe sobre variabilidad en el acceso a tratamientos de esclerosis múltiple. 2023.*

118. *Comité de Medicamentos de Uso Humano. Evaluación de nuevos tratamientos para formas progresivas de EM. 2023.*

119. *Asociación Española de EM. Estudio sobre calidad de vida y necesidades no cubiertas en pacientes con esclerosis múltiple. 2023.*

120. *Plataforma de Organizaciones de Pacientes. Análisis económico del tercer sector en neurorrehabilitación. 2023.*

121. *Ministerio de Derechos Sociales. Análisis del tercer sector en enfermedades neurodegenerativas. 2024.*

122. *Fernández-Jiménez E, Tadić V, Leavey G, et al. Anxiety and depression in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2023;270(4):1888–1901. doi:10.1007/s00415-023-11580-2*

123. *Plan Integral de Neurociencias. Integración de servicios de salud mental en EM. 2023.*

124. *Defensor del Pueblo. Estudio sobre demoras en valoración de discapacidad. 2023. Disponible en: https://www.defensordelpueblo.es/resoluciones/demoras-en-las-valoraciones-o-revisiones-del-grado-de-discapacidad-madrid/. 2023.*

125. *Foro Español de Pacientes. Propuesta de inclusión de EM progresiva en Ley ELA. 2024. https://forodepacientes.org/asociacionismo/las-organizaciones-de-pacientes-reclaman-una-ley-que-garantice-su-participacion-voz-y-financiacion-publica/*

126. *Observatorio de la Sanidad. Análisis de inequidades territoriales en enfermedades neurológicas. 2023.*

127. *Centro de Investigación Biomédica en Red. Estudio sobre telemedicina en enfermedades neurológicas. 2023.*

128. *Sociedad Española de Farmacología Clínica. Valoración económica de necesidades terapéuticas no cubiertas. 2023.*

129. *Fundación CSIC. Memoria del Proyecto M1 para esclerosis múltiple . 2023.*

130. *Fox RJ, Coffey CS, Cudkowicz ME, et al. Bruton tyrosine kinase inhibition in secondary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2023;388(20):1867–1878. doi:10.1056/NEJMoa2211251*

131. *Montalban X, Arnold DL, Weber MS, et al. Placebo-controlled trial of an oral BTK inhibitor in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2022;386(6):528–539. doi:10.1056/NEJMoa2119417*

132. *Enzmann H, Broich K, Eichler HG, et al. Regulatory considerations for novel therapies in progressive multiple sclerosis. Nat Rev Drug Discov. 2023;22(5):321–334. doi:10.1038/s41573-023-00613-9*

133. *Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF, et al. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. Brain Pathol. 2022;32(2):e12988. doi:10.1111/bpa.12988*

134. *PwC Healthcare. Valor social de las terapias neuroprotectoras en EM. 2023.*

135. *Instituto Carlos III. Programa de validación de biomarcadores en enfermedades neurológicas. 2023.*

136. *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de nuevos fármacos en esclerosis múltiple. 2024.*

137. *Estudio MULTIEM. 2023.*

MAT-ES-2503797-v1-12/2025

sanofi