

Importancia de la persistencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple

BORRÁS-BLASCO J.¹, MERINO-BOHÓRQUEZ V.^{2,3}, RAMÍREZ-HERRÁIZ ESTHER⁴.

Fecha de recepción: 11/04/2025 Fecha de aceptación: 09/05/2025

DOI: : <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000500009>

1. Servicio de Farmacia. Hospital de Sagunto. Sagunto
2. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.
3. Dpto. Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla, Sevilla.
4. Servicio de Farmacia, Hospital La Princesa Madrid. Madrid.

RESUMEN

El tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) ha evolucionado notablemente en los últimos años y presta cada vez más atención a la persistencia y la adherencia como elementos clave para alcanzar resultados clínicos óptimos. Si bien la eficacia sigue siendo un criterio fundamental en la elección terapéutica, la capacidad del paciente para mantener el tratamiento sin interrupciones —definida como persistencia— desempeña un papel esencial en la estabilidad a largo plazo de la enfermedad y en la calidad de vida. A diferencia de otros tratamientos modificadores de la enfermedad (DMT), que requieren pautas de administración diaria, semanal o mensual, cladribina se administra en dos ciclos cortos anuales, lo que reduce significativamente la carga terapéutica. Este régimen simplificado contribuye a una tasa de persistencia del 91,8% en el segundo año de tratamiento, superando a otros DMT en métricas de adherencia y control de la enfermedad a largo plazo. El estudio CLARENCE refuerza aún más la eficacia de cladribina, con un 91% de los pacientes que mantuvieron el tratamiento sin modificaciones y un 84% que conservaron niveles estables de discapacidad. No obstante, el artículo destaca la necesidad de evaluar la persistencia en un periodo de cuatro años para reflejar con precisión la duración terapéutica de cladribina, dado que su mecanismo de acción confiere beneficios prolongados más allá del marco estándar de dos años. En un contexto sanitario donde se valora cada vez más la sostenibilidad y la atención centrada en el paciente, cladribina se posiciona como una opción terapéutica eficaz, bien tolerada y cómoda. Integrar la persistencia en la toma de decisiones terapéuticas se alinea con los principios de la medicina personalizada y respalda el papel de cladribina como una opción apropiada en pacientes con EM remitente-recurrente.

Palabras clave: Esclerosis múltiple - Persistencia del tratamiento - Adherencia terapéutica - Cladribina - Terapia modificadora de la enfermedad

Importance of persistence in the treatment of multiple sclerosis

ABSTRACT

The evolving landscape of multiple sclerosis (MS) treatment has brought increased attention to persistence and adherence as crucial elements for achieving optimal clinical outcomes. While treatment efficacy remains essential, the ability of a patient to continue therapy without interruption—defined as persistence—plays a significant role in long-term disease stability and quality of life. Unlike other disease-modifying therapies (DMTs) that require daily, weekly, or monthly dosing regimens, cladribine is administered in two short annual cycles, drastically reducing treatment burden. This simplified dosing schedule contributes to a reported 91.8% persistence rate in the second year of treatment, surpassing other DMTs in long-term adherence and disease control metrics. The CLARENCE study further reinforces cladribine's efficacy, with 91% of patients maintaining the therapy without modifications and 84% achieving stable disability levels. However, the article also emphasizes the need to assess persistence over a four-year period to accurately reflect cladribine's therapeutic duration, as its unique mechanism of action leads to lasting benefits beyond the standard two-year treatment frame. With healthcare systems increasingly valuing sustainability and patient-centered care, cladribine stands out as a well-tolerated, effective, and convenient option. Integrating persistence into treatment decision-making aligns with the principles of personalized medicine and supports cladribine's role as a good therapeutic choice for individuals with relapsing-remitting MS (RRMS).

Keywords: Multiple sclerosis - Treatment persistence - Treatment adherence - Cladribine - Disease-modifying therapy

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune crónica que causa desmielinización y neurodegeneración en el SNC. Afecta mayoritariamente a personas de entre 20 y 40 años y es la principal causa de discapacidad no traumática entre los adultos jóvenes del mundo occidental. Es una enfermedad compleja, de origen desconocido, resultado de la interacción de diferentes factores ambientales y genéticos. También se ha estudiado su relación con diferentes virus, especialmente el virus de Epstein-Barr (VEB), el herpes virus humano y los retrovirus endógenos humanos, como posibles desencadenantes. Se estima que la padecen 2,8 millones de personas en todo el mundo, lo que supone 1 de cada 3.000 personas padezca de EM. La prevalencia mundial está en aumento, siendo en 2020 de 35,9 casos por cada 100.000 personas. Se han descrito cuatro formas diferentes de EM según la evolución de la enfermedad: síndrome clínico aislado (SCA), esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR), esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP) y esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP). La EMRR es la presentación clínica más frecuente, afectando al 85% de los pacientes diagnosticados. Se caracteriza por presentar brotes intercalados con un periodo de remisión¹.

Su manejo terapéutico incluye tanto la búsqueda del control de su actividad, de sus brotes clínicos y la modificación del curso de la enfermedad, así como el tratamiento sintomático de las complicaciones o sus secuelas. Estas terapias se administran de forma crónica, lo que supone un alto impacto en la vida diaria de los pacientes. El aumento de la eficacia de los nuevos medicamentos modificadores de la enfermedad (FME) permite plantearse objetivos terapéuticos cada vez más ambiciosos. Sin embargo, estos objetivos solo se alcanzan por un tiempo limitado. La definición de fracaso terapéutico, que implica el cambio de tratamiento, sigue siendo una cuestión basada en consensos de expertos y está en continua evolución. Actualmente, se encuentran autorizados en la Unión Europea varios fármacos modificadores de la enfermedad (FME). En España, el Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología para el tratamiento de la EM recomienda utilizar en el tratamiento inicial de la EMRR FME de moderada potencia tales como INF β -1b subcutáneo, INF β -1a (subcutáneo o intramuscular), acetato de glatirámico, teriflunomida o dimetil fumarato. En aquellos casos de evolución rápida y agresiva o con factores de mal pronóstico pue-

den utilizarse inicialmente alta o muy alta potencia: natalizumab, fingolimod, ocrelizumab, alemtuzumab y cladribina².

A pesar de los avances, la adherencia y persistencia con los tratamientos de la EM representan desafíos significativos, ya que es muy importante en la monitorización del tratamiento y antes de proponer un cambio del mismo evaluar la adherencia y persistencia. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se define adherencia como el grado en el que el comportamiento de una persona (tomar una medicación, seguir un plan dietético o ejecutar un cambio en su modo de vida) se corresponde con la recomendación acordada con un profesional sanitario. La adherencia es un factor fundamental para alcanzar el objetivo de efectividad óptimo para cada fármaco. Una baja adherencia terapéutica puede suponer la pérdida de respuesta clínica y un mayor riesgo de desarrollo de reacciones adversas, lo cual disminuye la calidad de vida de los pacientes, y se deriva en un incremento del coste sanitario³. Para medir la adherencia en las enfermedades crónicas hay diferentes métodos indirectos, dentro de los cuales, los cuestionarios y los registros de dispensación son los más utilizados. De forma general, para que la estimación de la adherencia sea fiable, se recomienda la combinación de dos métodos ya que ninguno de ellos tiene una alta sensibilidad por separado⁴.

La persistencia es un indicador esencial para evaluar el impacto a largo plazo de las terapias en EM. Además, la medición de la persistencia incluye la adherencia al tratamiento por parte del paciente y nos permite examinar y entender patrones de comportamiento a la hora de tomar fármacos, ya que una baja persistencia podría estar asociada a un paciente poco adherente. La persistencia es el periodo de tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y su interrupción o el tiempo que un fármaco permanece como una opción apropiada para el paciente. Este término está ganando protagonismo en los recientes congresos y publicaciones, incluyéndola incluso por algunos autores en el modelo 5P de medicina personalizada, proponiendo un modelo 6P, que incluye la persistencia dándonos el valor real del fármaco⁵. Este valor nos permite también comparar distintos fármacos para la EM y línea de tratamiento. Debido al tiempo limitado de los ensayos clínicos, así como los estrictos criterios de inclusión, la persistencia nos da un valor de la efectividad del tratamiento a largo plazo. La persistencia proporciona el valor de un tratamiento que incluye a los tres agentes principales del

proceso farmacoterapéutico para una enfermedad crónica: el paciente, el médico y el farmacéutico. La persistencia es un indicador de una adecuada efectividad y seguridad y se asocia al éxito terapéutico y a una buena tolerabilidad en EM. Desde la perspectiva del paciente, la persistencia significa adherencia, conveniencia y satisfacción con el tratamiento pautaado por su neurólogo⁶.

Por lo tanto, en el contexto de la EM, una alta persistencia se asocia con mejores resultados clínicos, menor riesgo de recaídas y una progresión más lenta de la discapacidad, lo que la convierte en un indicador integral del éxito terapéutico. Como se ha descrito anteriormente uno de los factores clave que determina una alta persistencia es asegurar una alta adherencia. La pauta posológica de un tratamiento desempeña un papel crucial en el logro de una alta adherencia terapéutica, especialmente en patologías crónicas o de larga duración. Las pautas que ofrecen menor frecuencia de administración suelen asociarse con mayores tasas de adherencia, ya que reducen la carga para el paciente, minimizan interrupciones en su rutina diaria y disminuyen la probabilidad de olvidos⁷. La mayoría de los tratamientos orales de la EM son de pautas posológicas en una toma diaria o cada 12 horas. Sin embargo, cladribina (un análogo de purina que actúa como Terapia de Reconstitución Inmune Selectiva -TRIS- reduciendo selectiva y transitoriamente la población de linfocitos B y T) ofrece una pauta posológica simplificada en dos ciclos anuales de cinco días consecutivos de tratamiento, sin necesidad de ciclos adicionales en los años 3 y 4 de tratamiento⁸. Es decir, que no solo que con un total de 20 administraciones en 4 años de tratamiento nos permite alcanzar una adherencia cercana al 100%, sino que también asegura una efectividad mantenida a lo largo del tiempo. Por lo tanto, la pauta posológica simplificada de cladribina representa un avance significativo frente a otros medicamentos aprobados. En contraste, tratamientos orales aprobados para EMRR como fingolimod, teriflunomida, dimetilfumarato, fumarato de diroximel, ozanimod, y ponesimod implican una administración diaria, lo que resulta en 1.460 administraciones en cuatro años. Mientras que terapias subcutáneas como interferón beta-1a o acetato de glatirámico oscilan entre 156 y 730 administraciones en el mismo periodo y en el caso de medicamentos intravenosos como natalizumab y ocrelizumab requieren de 26 a 52 administraciones en cuatro años⁹. (Tabla 1)

Tal y como se evidencia en los datos de persistencia publicados en estudios en vida real, 269 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) en tratamiento con cladribina presentaron una persistencia del 91.8% en el año 2 de tratamiento¹⁰. El estudio CLARENCE evaluó a más de 1.900 pacientes con EM recurrente altamente activa tratados con cladribina, el 53% de los pacientes completaron el curso completo de 2 años de cladribina, mientras que el 91% mostró persistencia en el tratamiento, sin interrupciones ni cambios significativos. El 84% de los pacientes evaluables mantuvieron estable su puntuación en la Escala de Estado de Discapacidad Expandida (EDSS) entre el primer y segundo año de tratamiento. Solo el 4% de los pacientes cambiaron a otro tratamiento durante el estudio, y de estos, apenas el 1,7% lo hizo después de completar los dos años de cladribina¹¹.

En comparación con otros tratamientos de la EM, cladribina ha demostrado tasas significativamente mayores de persistencia y menores tasas de interrupción. Un estudio en vida real comparó la eficacia de cladribina frente a otros tratamientos orales modificadores de la enfermedad (fingolimod, dimetilfumarato y teriflunomida) en pacientes con esclerosis múltiple. Los pacientes tratados con cladribina mostraron mayor persistencia en el tratamiento, con una menor tasa de abandono y cambio en comparación con los otros tratamientos orales. Cladribina también se asoció a una menor tasa de recaídas y un tiempo significativamente más prolongado hasta la primera recaída, en comparación con los otros tratamientos orales modificadores de la enfermedad¹². Un estudio multicéntrico analizó los datos de persistencia en 4366 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente, cladribina presentó un valor de persistencia del 95,5% a los 2 años. Por el contrario, natalizumab, fingolimod y dimetilfumarato presentaron persistencias moderadas, con valores del 77,3%, 71,4% y 71,6% a los 2 años y los tratamientos inyectables, como los interferones y acetato de glatirámico mostraron las persistencias más bajas¹³.

Estos resultados refuerzan su valor como terapia de alta eficacia y baja carga terapéutica, especialmente para pacientes que buscan regímenes menos invasivos y más manejables.

CONCLUSIONES

La persistencia es un indicador esencial para evaluar el impacto a largo plazo de las terapias en EM. La pauta posológica de cladribina es un ejemplo

Tabla 1. Medicamentos Autorizados en España para Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente.

Principio Activo	Vía de Administración	Dosis Recomendada	Administraciones por año	Administraciones por 4 años
Acetato de glatirámero	Subcutánea	20 mg diarios o 40 mg tres veces por semana.	365 (20 mg) o 156 (40 mg)	1460 (20 mg) o 624 (40 mg)
Interferón beta-1a	Intramuscular	30 µg una vez por semana.	52	208
Interferón beta-1a	Subcutánea	22 µg o 44 µg tres veces por semana.	156	624
Interferón beta-1a pegilado	Subcutánea	125 µg cada dos semanas.	26	104
Interferón beta-1b	Subcutánea	250 µg en días alternos.	183	732
Dimetilfumarato	Oral	240 mg dos veces al día.	730	2920
Fumarato de diroximel	Oral	462 mg) dos veces al día	730	2920
Fingolimod	Oral	0,5 mg una vez al día.	365	1460
Teriflunomida	Oral	14 mg una vez al día.	365	1460
Cladribina	Oral	Dos cursos de tratamiento a lo largo de dos años, con un máximo de 20 días de tratamiento en total.	Variable (máx. 20 en 2 años)	20
Natalizumab	Intravenosa	300 mg cada cuatro semanas.	13	52
Alemtuzumab	Intravenosa	Primer ciclo: 12 mg/día durante 5 días consecutivos; segundo ciclo (12 meses después): 12 mg/día durante 3 días consecutivos.	Variable (8 en 2 años)	Variable (16 en 2 años)
Ocrelizumab	Intravenosa	Primera dosis: 300 mg, seguida de otra de 300 mg a las dos semanas; dosis posteriores: 600 mg cada seis meses.	2-3 en el primer año;	9-10
Ublituximab	Intravenosa	Primera dosis: 150 mg, seguida de otra de 450 mg a las dos semanas; dosis posteriores: 450 mg cada seis meses.	3 en el primer año y 2 los siguientes	9
Ofatumumab	Subcutánea	Dosis inicial: 20 mg en las semanas 0, 1 y 2; dosis de mantenimiento: 20 mg cada cuatro semanas a partir de la semana 4.	13	13
Ozanimod	Oral	0,92 mg una vez al día.	365	365
Ponesimod	Oral	20 mg una vez al día.	365	365
Siponimod	Oral	Dosis de mantenimiento: 2 mg una vez al día, después de una fase de titulación.	365	365

claro de cómo un diseño simplificado puede ofrecer una combinación única de eficacia clínica, comodidad y sostenibilidad en el tratamiento de la EMRR. Esta simplicidad hace de cladribina una opción preferida por pacientes y profesionales sanitarios, especialmente en escenarios donde la adherencia es un factor crítico para el éxito terapéutico. Además, cladribina presenta datos consistentes de alta persistencia tanto en ensayos clínicos como en estudios de vida real. Esto subraya su papel clave en el manejo de la EM recurrente-remitente muy activa. A medida que los sistemas de salud adoptan estrategias de medicina personalizada, la integración de indicadores de persistencia en la toma de decisiones clínicas y de políticas será fundamental para optimizar los resultados y garantizar el uso eficiente de los recursos. En este contexto, cladribina se posiciona como una opción de alto valor terapéutico en pacientes con EMRR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol.* enero de 2019;26(1):27-40.
2. Meca-Lallana JE, Martínez Yélamos S, Eichau S, Llanaez M, Martín Martínez J, Peña Martínez J, et al. Consensus statement of the Spanish Society of Neurology on the treatment of multiple sclerosis and holistic patient management in 2023. *Neurologia.* marzo de 2024;39(2):196-208.
3. Calvo-Arbeloa M, Insausti-Serrano AM, Arrondo-Velasco A, Sarobe-Carricas MT. Adherence to treatment with adalimumab, golimumab and ustekinumab in patients with inflammatory bowel disease. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp.* 1 de marzo de 2020;44(2):62-7.
4. Intilangelo A, Majic S, Palchik V, Traverso ML. [Translated article] Validated questionnaires on medication adherence and associated factors in chronic patients: A systematic review. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp.* 2024;48(4):T185-92.
5. Borrás-Blasco J, Ramírez-Herráiz E, Navarro Ruiz A. [The value of persistence in the 5P Medicine model for chronic diseases]. *J Healthc Qual Res.* 2024;39(3):196-8.
6. Borrás-Blasco J, Ramírez-Herráiz E, Navarro-Ruiz A. Integration of persistence in the 5P-medicine approach for age-related chronic diseases. *Int J Qual Health Care J Int Soc Qual Health Care.* 22 de abril de 2024;36(2):mzae026.
7. Pardo G, Pineda ED, Ng CD, Bawa KK, Sheinson D, Bonine NG. Adherence to and Persistence with Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis Over 24 Months: A Retrospective Claims Analysis. *Neurol Ther.* marzo de 2022;11(1):337-51.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad. Centro de Información de Medicamentos. Ficha técnica de MAVENCLAD 10 MG COMPRIMIDOS [Internet]. [citado 30 de enero de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171212001/FT_1171212001.html
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad. Centro de información de medicamentos (CIMA) [Internet]. [citado 30 de enero de 2025]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
10. Negrotto L, Iut VC, Etchepare A, D'Eramo M, Grinspan A, Assefi A. High persistence and low adverse events burden in cladribine treated MS patients from Argentina. *Mult Scler Relat Disord.* diciembre de 2022;68:104403.
11. Brownlee W, Amin A, Ashton L, Herbert A. Real-world use of cladribine tablets (completion rates and treatment persistence) in patients with multiple sclerosis in England: The CLARENCE study. *Mult Scler Relat Disord.* noviembre de 2023;79:104951.
12. Spelman T, Ozakbas S, Alroughani R, Terzi M, Hodgkinson S, Laureys G, et al. Comparative effectiveness of cladribine tablets versus other oral disease-modifying treatments for multiple sclerosis: Results from MSBase registry. *Mult Scler.* 2023;29(2):221-35.
13. Tallantyre EC, Dobson R, Froud LJ, St John FA, Anderson VM, Arun T, et al. Real-world persistence of multiple sclerosis disease-modifying therapies. *Eur J Neurol.* julio de 2024;31(7):e16289.