

## Guía de práctica clínica MEXCTRIMS para el diagnóstico y el tratamiento de la esclerosis múltiple en México. Parte II

Gloria de L. Llamosa-García-Velázquez<sup>1\*</sup>, Nayeli A. Sánchez-Rosales<sup>2</sup>, Francisco A. Rodríguez-Leal<sup>3</sup>, Verónica Rivas-Alonso<sup>4,5</sup>, José de J. Flores-Rivera<sup>4</sup>, Francisco J. M. Mayer-Rivera<sup>1</sup>, Carolina León-Jiménez<sup>6</sup>, Eli Skromne-Eisenberg<sup>7</sup>, Enrique Gómez-Figueroa<sup>8,9</sup>, Fernanda Flores-Alfaro<sup>10</sup>, Fernando Cortés-Enríquez<sup>11</sup>, Gil Playas-Pérez<sup>12,13</sup>, Ildelfonso Rodríguez-Leyva<sup>14</sup>, Irene Treviño Frenk<sup>15,16</sup>, Jair F. Ortiz-Maldonado<sup>17</sup>, Laura Ordoñez-Boschetti<sup>18</sup>, Leticia Munive-Báez<sup>5,19</sup>, Lilia Núñez-Orozco<sup>5,20</sup>, Ma. de la Luz Villalpando-Gueich<sup>21</sup>, Ma. de la Merced Velázquez-Quintana<sup>22,23</sup>, Miguel A. Macías-Islas<sup>24,25</sup>, Raúl A. Castillo-Lara<sup>26</sup>, Roberto Rodríguez-Rivas<sup>27</sup>, Sandra Quiñones-Aguilar<sup>20,28</sup> y Sergio Saldívar-Dávila<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología, Neurología Integral, Ciudad de México; <sup>2</sup>Departamento de Neurología, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara, Jalisco; <sup>3</sup>Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Monterrey, Tecnológico de Monterrey, Monterrey, Nuevo León; <sup>4</sup>Clínica de Enfermedades Desmielinizantes, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México; <sup>5</sup>Servicio de Neurología, Hospital Médica Sur, Ciudad de México; <sup>6</sup>Departamento de Neurología, Hospital Regional "Dr. Valentín Gómez Farías", Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) Zapopan, Jalisco; <sup>7</sup>Departamento de Neurología, Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Estado de México; <sup>8</sup>Departamento de Neurología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco; <sup>9</sup>Hospital San Javier, Guadalajara, Jalisco; <sup>10</sup>Servicio de Neurología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Monterrey, Nuevo León; <sup>11</sup>Departamento de Neurología, Hospital General Regional 45, IMSS, Guadalajara, Jalisco; <sup>12</sup>Servicio de Neurología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México; <sup>13</sup>Servicio de Neurología, IMSS Bienestar, Naucalpan de Juárez, Estado de México; <sup>14</sup>Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP), San Luis Potosí; <sup>15</sup>Departamento de Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México; <sup>16</sup>Centro Neurológico, Centro Médico ABC, Ciudad de México; <sup>17</sup>Servicio de Neurología, Hospital Star Médica, Chihuahua; <sup>18</sup>Servicio de Neurología, Hospital Español de México, Ciudad de México; <sup>19</sup>Servicio de Neurología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; <sup>20</sup>Servicio de Neurología, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, Ciudad de México; <sup>21</sup>Consultorio de Neurología, Hospital Ángeles, León, Guanajuato; <sup>22</sup>Unidad de Investigación en Salud de Chihuahua, S.C., Chihuahua; <sup>23</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Central del Estado, Chihuahua, Chihuahua; <sup>24</sup>Departamento de Neurociencias CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco; <sup>25</sup>Fundación Mexicana para la Esclerosis Múltiple (FMEM), Ciudad de México; <sup>26</sup>Servicio de Neurología Clínica, Hospital de Especialidades Médicas de la Salud, San Luis Potosí; <sup>27</sup>Servicio de Neurología, Neuroinmunología, Hospital Christus Muguerza Faro del Mayab, Mérida, Yucatán; <sup>28</sup>Clinstile SA de CV, Ciudad de México. México

### Resumen

Las guías clínicas internacionales destinadas a mejorar el manejo de la esclerosis múltiple son difícilmente aplicables al sistema de salud mexicano. La presente guía, desarrollada por un grupo de neurólogos expertos, miembros del Comité Mexicano para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (MEXCTRIMS), tiene como objetivo homologar los criterios de diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en México, adaptándolos a las características particulares del sistema de salud mexicano, para ofrecer al neurólogo una herramienta de consulta ágil y útil, aplicable a cada entorno. Este artículo corresponde a la parte de la guía dedicada al tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** Esclerosis múltiple. Tratamiento. México.

#### \*Correspondencia:

Gloria de L. Llamosa-García-Velázquez  
E-mail: gllamosa@neurologiaintegral.com  
0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 22-05-2025

Fecha de aceptación: 14-07-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000194

Gac Med Mex. 2025;161:669-684

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

## **MEXCTRIMS clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis in Mexico. Part II**

### **Abstract**

*International clinical guidelines aimed at improving the management of multiple sclerosis are difficult to apply to the Mexican health system. This guideline, developed by a group of expert neurologists, members of the Mexican Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (MEXCTRIMS), aims to standardize the criteria for diagnosis and treatment of multiple sclerosis in Mexico, adapting them to the particular characteristics of the Mexican health system, to offer the neurologist an agile and useful consultation tool, applicable to each setting. This paper corresponds to the part of the guide focused on treatment.*

**KEYWORDS:** Multiple sclerosis. Treatment. Mexico.

### **Introducción**

En los últimos años se han desarrollado guías destinadas a mejorar el manejo de la esclerosis múltiple (EM), pero resultan difícilmente aplicables de manera global, incluido el sistema de salud de México.

Con el objetivo de homologar los criterios de diagnóstico y tratamiento de la EM en México, un grupo de neurólogos expertos miembros activos de MEXCTRIMS se dio a la tarea de elaborar la presente guía. El documento consta de dos partes, una dedicada al diagnóstico y otra al tratamiento; el presente artículo corresponde a la segunda, y los objetivos y la metodología utilizada se han descrito en la primera.

### **Tratamiento no farmacológico**

El tratamiento no farmacológico es fundamental para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Se recomienda:<sup>1</sup>

- Mejorar el estilo de vida, seguir una dieta balanceada, no fumar, control de peso e higiene del sueño.
- Manejo de la comorbilidad.
- Ejercicio regular, programas de rehabilitación física y cognitiva.
- Apoyo psicológico e intervenciones de integración social.

### **Tratamiento farmacológico**

Actualmente, el objetivo del tratamiento de la EM es conseguir el mejor control posible de la enfermedad, para lo cual se han establecido parámetros clínicos, paraclínicos, diversas recomendaciones y

guías de práctica clínica<sup>2-4</sup>. Idealmente, las directrices deberían aplicarse de igual modo en los sectores público y privado, pero existen limitaciones de acceso a los recursos, por lo que deben adaptarse a la situación real.

Al elegir el tratamiento es necesario considerar los factores individuales del paciente:

- Acceso a sistemas de salud y disponibilidad de tratamiento modificador de la enfermedad (TME).
- Deseo reproductivo.
- Preferencias en cuanto a posología y vía de administración.
- Actividad laboral, deterioro cognitivo y estilo de vida, que pudieran afectar la adherencia.

### **Comienzo temprano con tratamiento modificador de la enfermedad**

Se recomienda iniciar el TME tan pronto se haga el diagnóstico de EM en todas sus variantes clínicas<sup>2</sup> (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).

El inicio temprano de tratamiento con fármacos de alta eficacia mejora significativamente el pronóstico a largo plazo<sup>5,6</sup> (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).

La categorización de los TME por su eficacia no está estandarizada, ya que existen controversias entre autores y no se evalúan todos los parámetros medibles. Para fines operativos, se acepta que los tratamientos de alta eficacia reducen la tasa anualizada de recaídas > 50% en comparación con un competidor activo y > 65% frente a placebo en estudios clínicos; hasta el momento, estos fármacos son el natalizumab, el alemtuzumab, el ocrelizumab, el ofatumumab y el ublituximab. Se consideran de moderada eficacia cuando reducen la tasa anualizada de

recaídas un 40-60% frente a placebo o < 50% en comparación con un competidor activo; estos incluyen fumaratos, cladribina y los moduladores de los receptores S1P (esfingosina1-fosfato). Finalmente, se consideran de baja eficacia los tratamientos que reducen la tasa anualizada de recaídas un 20-40% frente a placebo; estos son la teriflunomida, el acetato de glatirámico y los interferones<sup>7</sup>.

## **Tratamiento según el tipo de esclerosis múltiple**

### **SÍNDROME RADIOLÓGICO AISLADO (SRA)<sup>2,8</sup>**

En la revisión de criterios de McDonald de 2024<sup>9</sup> se plantea que realmente se está ante una EM y debe iniciarse tratamiento en caso de síndrome radiológico aislado que cumpla con alguno de los siguientes:

- Diseminación en tiempo y espacio por resonancia magnética (RM).
- Dos localizaciones típicas y bandas oligoclonales.
- Dos localizaciones típicas y seis lesiones con signo de vena central.

Cuando no se cumplen estos criterios y se sostiene el síndrome radiológico aislado, el neurólogo experto en EM deberá establecer la pertinencia del tratamiento<sup>10</sup>.

### **SÍNDROME CLÍNICO AISLADO (SCA)**

Los pacientes con síndrome clínico aislado (primer episodio clínico sugestivo de EM con lesiones en la RM, pero que no cumple con los criterios de EM) deben tratarse con TME, excepto si existen dudas diagnósticas, el paciente rehúsa el tratamiento o se confirma otro diagnóstico<sup>2,11</sup>.

### **ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE-REMITENTE (EMRR)**

En la esclerosis múltiple recurrente-remitente se recomienda:

- Iniciar con un fármaco de la mayor eficacia posible (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte)<sup>9,11,12</sup>. El TME al inicio de la enfermedad y de mayor eficacia reduce el riesgo de evolución a una forma secundaria progresiva (nivel de evidencia 2A, recomendación fuerte)<sup>11,13</sup>.

- Realizar un perfilamiento de seguridad: biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, perfil tiroideo, examen general de orina, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y prueba de embarazo (nivel de evidencia 4, recomendación débil)<sup>14</sup>.
- La tuberculosis es endémica en México, por lo que se sugiere realizar la prueba de la tuberculina o QuantiFERON® TB a todos los pacientes, sobre todo antes de utilizar TME de moderada o alta eficacia, y si es positiva ofrecer tratamiento profiláctico para la tuberculosis (recomendación de los expertos de la guía).

### **ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA (EMSP) Y PRIMARIA PROGRESIVA (EMPP)**

Para los pacientes que evolucionan a esclerosis múltiple secundaria progresiva, el siponimod y el ofatumumab (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte) cuentan con registro en México, aunque también hay evidencia de moderada eficacia para otros fármacos como mitoxantrona, rituximab, cladribina e interferón beta 1 B<sup>11</sup>.

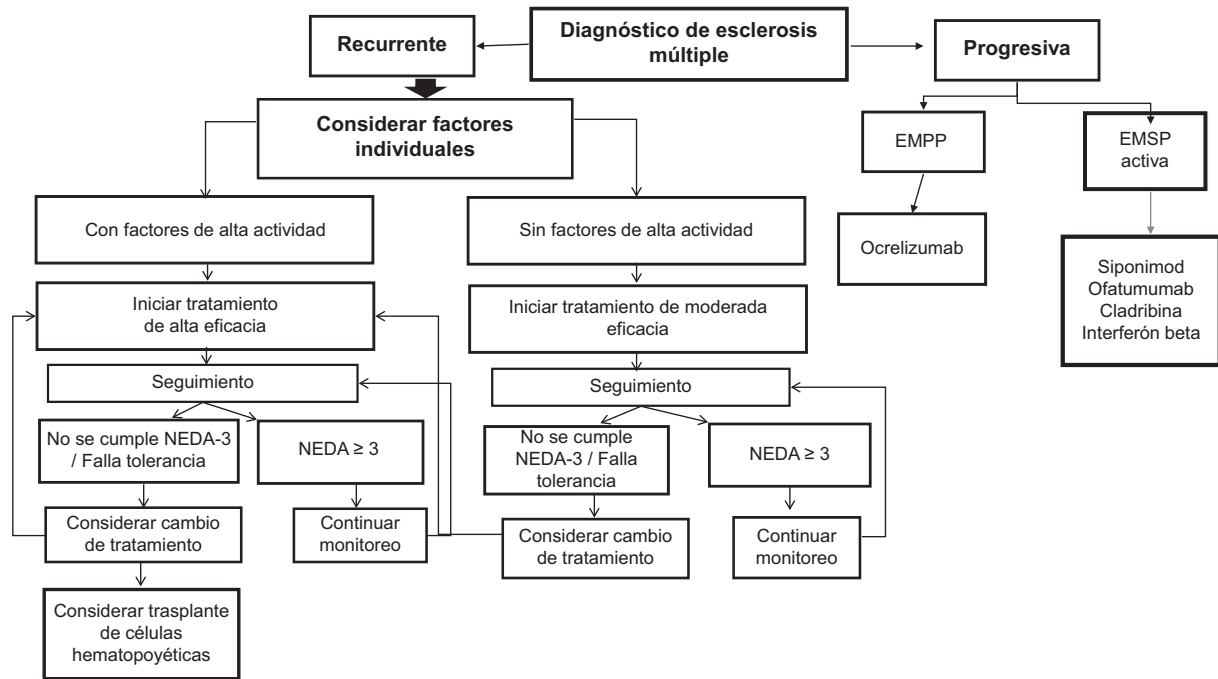
Se ha propuesto continuar el TME, a pesar de no haber actividad clínica, en las formas progresivas, ya que se ha documentado el riesgo de reactivación de la enfermedad<sup>15</sup>.

El único TME aprobado para la esclerosis múltiple primaria progresiva hasta la fecha es el ocrelizumab (nivel de evidencia 1A).

### **Pacientes naive**

En los pacientes de reciente diagnóstico o que no han recibido TME se recomienda:

- Iniciar con la terapia de más alta eficacia disponible en caso de predictores de alta actividad, como edad > 40 años o síntomas motores al inicio de la enfermedad. También se recomienda, durante los primeros 2 años, en caso de pobre recuperación, > 3 recaídas, signos de falla de un TME de alta eficacia, combinación de edad > 35 años al inicio y alcanzar durante el primer año una puntuación en la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS)  $\geq 3.0$ , y signos piramidales (nivel de evidencia 2B, recomendación moderada).



**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento de la esclerosis múltiple. EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva; EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva.

- En la RM:  $\geq 2$  lesiones captantes de gadolinio,  $> 20$  lesiones en T2, lesiones medulares, lesiones infratentoriales, al inicio.
- Durante el primer año:  $\geq 2$  lesiones nuevas captantes de gadolinio,  $\geq 1$  lesión medular nueva, mayor atrofia medular que cerebral, pérdida de volumen cerebral  $> 0.817\%$  (nivel de evidencia 2A, recomendación moderada).
- Los neurofilamentos de cadena ligera elevados en suero o líquido cefalorraquídeo desde el inicio o durante el seguimiento; si no los hay, se puede iniciar TME de moderada eficacia, con vigilancia estrecha para detectar oportunamente una falla (nivel de evidencia 1B, recomendación fuerte)<sup>16</sup>.
- Se recomienda utilizar fármacos de baja eficacia únicamente en casos específicos de contraindicaciones para uso de moderada o alta eficacia (recomendación de los expertos de la guía).

El algoritmo de tratamiento recomendado se muestra en la figura 1, y las indicaciones para el TME se encuentran en la tabla 1.

### Cambio de tratamiento

Se recomienda un TME de mayor eficacia cuando se documenta falla del tratamiento o pérdida de

NEDA-3 (no evidencia de actividad de la enfermedad en cuanto a recaídas o brotes, ausencia de nuevas lesiones en la RM y falta de progresión de la discapacidad) (Tabla 2)<sup>17</sup> después de un tiempo adecuado de uso del fármaco<sup>18</sup> (nivel de evidencia 3A, recomendación fuerte), o bien cuando el médico lo considere necesario (Fig. 1).

El tiempo mínimo de uso de un TME para evaluar su eficacia es:

- Para interferón, natalizumab, fingolimod, teriflunomida y dimetil fumarato: 3-6 meses.
- Para acetato de glatirámico: 9 meses.
- Para ocrelizumab y ofatumumab: 6 meses.
- Para alemtuzumab y cladribina: 24 meses<sup>18</sup>.

Son criterios de falla terapéutica:

- La ocurrencia de  $\geq 1$  brote entre el primer y el segundo año desde el inicio del TME.
- La presencia de actividad radiológica persistente durante el primer año tras el inicio del TME ( $\geq 3$  lesiones nuevas o de mayor volumen en T2, o captantes de gadolinio).
- El empeoramiento de la discapacidad, confirmado en 6 meses, de 1.5 puntos con EDSS basal de 0; 1 punto si es de 1 a 5.5; y 0.5 puntos si es  $\geq 6$ .

**Tabla 1. Tipos de tratamiento modificador de la enfermedad para la esclerosis múltiple**

Fármacos de baja efectividad	Vía de administración y dosis	Indicación aprobada Estudios de registro	Eventos adversos	Perfilamiento y monitoreo de seguridad
<b>Interferones</b> <b>Modulan la respuesta inmunitaria y reducen la permeabilidad de la barrera hematoencefálica</b>				
Interferón β1a	SC 22 o 44 µg/3 × semana IM 30 µg/1 × semana	EMRR PRISMS	Síntomas pseudogripales, cefalea, hipertransaminasemia, depresión, reacciones en el sitio de inyección Ideaación suicida, anafilaxis, daño hepático, empeoramiento de condiciones reumatológicas, insuficiencia cardíaca congestiva, discrasias sanguíneas, convulsiones, hepatitis autoinmune	BH con diferencial, PFH, pruebas de función tiroidea, signos/síntomas de depresión, vigilancia de la piel
Interferón β1b	SC 0.25 mg cada 2 días	EMRR BENEFIT		
Interferón-β1a pegilado	SC 125 µg cada 14 días	EMRR ADVANCE		
Acetato de glatirámero Modula la respuesta inmunitaria e induce células T reguladoras	SC 20 mg/día 40 mg/3 × semana	EMRR GALA; PRECISE	Reacciones en el sitio de inyección y vasodilatación posinyección, lipoatrofia, necrosis de piel, anafilaxis	Laboratorios de base, vigilancia de la piel
Teriflunomida Inhibe la enzima mitocondrial DHO-DH, necesaria para la síntesis <i>de novo</i> de la pirimidina.	VO 14 mg una vez al día	EMRR TEMISO; TOWER	Síntomas gastrointestinales, náuseas, adelgazamiento del cabello, hipertransaminasemia, teratogenicidad (hombres y mujeres), reactivación de tuberculosis, neuropatía, hipertensión. Eliminación rápida disponible mediante colestiramina o carbón activado (si es necesario)	QuantiFERON o PPD antes de comenzar BH con diferencial y PFH (de base y mensualmente durante los primeros 6 meses) y periódicamente
<b>FUMARATOS</b> <b>Activan la vía Nrf2, con efectos antioxidantes y antiinflamatorios</b>				
Dimetilfumarato	Titulación: 120 mg c/12 h × 7 días Mantenimiento: 240 mg c/12 h	EMRR DEFINE CONFIRM	Rubor, síntomas gastrointestinales, hipertransaminasemia, linfocitopenia, LMP	De base y cada 6 meses: BH con diferencial, PFH
Diroximelfumarato Profármaco que se convierte en monometilfumarato	Titulación: 231 mg c/12 hr × 7 días Mantenimiento: 462 mg c/12 h	EMRR EVOLVE-MS2		
Monometilfumarato* Bioequivalencia a dimetilfumarato	Titulación: 95 mg c/12 h × 7 días Mantenimiento: 190 mg c/12 h	EMRR		
<b>S1P</b> <b>Modulador del receptor de esfingosina-1-fosfato, secuestra linfocitos en ganglios linfáticos</b>				
Fingolimod	VO 0.5 mg una vez al día	EMRR FREEDOMS; TRANSFORM	Linfocitopenia, si el recuento absoluto de linfocitos es < 200/µl se recomienda modificar el tratamiento; hipertransaminasemia, cefalea, bradicardia, bloqueo cardíaco, hipertensión, riesgo de infecciones (herpéticas, LMP, meningitis por <i>Cryptococcus</i> ), edema macular, cáncer de piel, vía aérea reactiva, síndrome de encefalopatía posterior reversible	BH con diferencial, PFH, IgG contra VVZ antes de comenzar el medicamento Prueba de embarazo negativa Prueba genética CYP2C9 siponimod Monitoreo cardíaco durante la primera dosis fingolimod La titulación de dosis inicial mitiga los efectos cardíacos de la primera dosis en siponimod y ozanimod. Monitoreo de todos los moduladores de S1P Exámenes oculares y de piel, PFT, BH, PFH, monitoreo de la presión arterial

(Continúa)

Tabla 1. Tipos de tratamiento modificador de la enfermedad para la esclerosis múltiple (continuación)

S1P Modulador del receptor de esfingosina-1-fosfato, secuestra linfocitos en ganglios linfáticos				
Siponimod	VO titulación para mantenimiento de 2 mg/día: titulación de 5 días, 0.25 mg días 1 y 2, 0.5 mg día 3, 0.75 mg día 4, 1.25 mg día 5 Titulación para mantenimiento de 1 mg/día: titulación de 4 días, 0.25 mg días 1 y 2, 0.5 mg día 3, 0.75 mg día 4 Mantenimiento: 1 o 2 mg una vez al día según el genotipo CYP2C9	EMSP EXPAND		
Ozanimod*	VO titulación de dosis (diaria): 0.23 mg días 1-4, 0.46 mg días 5-7, 0.92 mg día 8 y después Mantenimiento: 0.92 mg una vez al día	EMRR SUNBEAM		
Ponesimod*	VO titulación de dosis (diaria): 2 mg días 1-2, 3 mg días 3-4, 4 mg días 5-6, 5 mg día 7, 6 mg día 8, 7 mg día 9, 8 mg día 10, 9 mg día 11, 10 mg días 12-14 Mantenimiento: 20 mg una vez al día a partir del día 15 y después	EMRR OPTIMUM		
Cladribina Análogo de purina que depleta linfocitos T y B	VO dosis de 3.5 mg/kg, dividida en dos ciclos anuales (1.75 mg/kg por ciclo); cada ciclo se divide en semana 1 y semana 5	EMRR y EMSP con actividad Clarity	Cefalea, fatiga, hepatotoxicidad, toxicidad hematológica, linfocitopenia, infecciones, reactivación de VVZ, malignidad, riesgo de teratogenicidad, enfermedad del injerto contra el huésped	PFH, IgG VVZ, paneles de VIH, hepatitis B y C; QuantiFERON TB, prueba de embarazo negativa, BH con diferencial, linfocitos absolutos > 1000/μl. Repetirla 2 y 6 meses después de cada ciclo. Linfocitos absolutos > 800/μl para dar segundo ciclo. Examen de piel
Natalizumab Anticuerpo monoclonal, inhibe la adhesión de leucocitos al endotelio vascular	IV 300 mg cada 4 semanas SC 2 ampollas de 150 mg: aplicar con intervalo de 5 min c/u. Cada 4 semanas	EMRR AFFIRM; SENTINEL	Reacciones relacionadas con la infusión, cefalea, artralgia, fatiga, efecto de fin de dosis, insuficiencia hepática, infecciones urinarias y respiratorias, herpes zóster, LMP	BH con diferencial, PFH, anticuerpos VJC séricos, cada 3-6 meses si son positivos, anualmente si son negativos. RM cerebral anual, anticuerpos contra natalizumab (si es clínicamente necesario)

(Continúa)

**Tabla 1. Tipos de tratamiento modificador de la enfermedad para la esclerosis múltiple (continuación)**

Anti-CD-20 Anticuerpos monoclonales anti-CD-20				
Ocrelizumab <sup>†</sup>	Dosis inicial: 300 mg IV seguida de 300 mg IV 2 semanas después Mantenimiento: 600 mg IV cada 6 meses	EMRR y EMPP OPERA I OPERA II ORATORIO	Reacciones relacionadas con la infusión, infecciones leves a graves o recurrentes, reactivación de VHB, malignidad, neutropenia, hipoglobulinemia, alteraciones hepáticas	Panel de VHB, BH con diferencial, PFH antes de comenzar el tratamiento; BH previa a cada infusión y periódicamente, niveles de inmunoglobulinas al inicio y periódicamente
Ofatumumab	20 mg SC en las semanas 0, 1, 2, y 4; después 20 mg cada 4 semanas	EMRR ASCLEPIOS I ASCLEPIOS II	Reacciones locales en el sitio de inyección, durante las primeras dosis cuadro pseudogripal, cefalea, reducción de inmunoglobulinas, infecciones de leves a graves, reactivación de VHB	BH con diferencial, PFH, panel de VHB y cribado cuantitativo de inmunoglobulinas en suero antes de la primera dosis; monitoreo regular durante el tratamiento
Ublituximab <sup>*, †</sup>	Dosis inicial 150 mg IV; 2 semanas después 450 mg IV Mantenimiento: 450 mg IV cada 24 semanas	EMRR ULTIMATE I ULTIMATE II	Reacciones asociadas a la infusión, neutropenia, infecciones, riesgo de LMP, herpes, hipogammaglobulinemia, insomnio, fatiga	VHC Y VHB al inicio; inmunoglobulinas séricas al inicio y luego periódicamente hasta la repoblación de células B después de la interrupción del tratamiento. Prueba de embarazo negativa antes de cada dosis. Monitoreo de reacción a la infusión al menos 1 h después de la infusión, especialmente en las primeras infusiones. RM en caso de sospecha de LMP
Rituximab <sup>†, ‡</sup>	Dosis inicial: 1 g IV seguida de 1 g IV 2 semanas después Mantenimiento: 1 g IV cada 6 meses	OMS 2023 Selección y uso de medicamentos esenciales	Reacciones relacionadas con la infusión, infecciones leves a graves o recurrentes, reactivación de VHB, neutropenia, leucopenia, hipoglobulinemia	Panel de VHB, BH con diferencial, PFH antes de comenzar el tratamiento; BH previo a cada infusión, niveles de inmunoglobulinas al inicio y periódicamente.
Alemtuzumab <sup>†</sup> Anticuerpo monoclonal anti-CD52+	2 ciclos anuales: Año 1: 12 mg IV al día × 5 días Año 2: 12 mg IV al día × 3 días	EMRR CARE-MS I CARE-MS II	Reacciones relacionadas con la infusión. Enfermedad autoinmune secundaria (disfunción tiroidea, púrpura trombocitopénica, síndrome de Goodpasture, hepatitis, encefalitis autoinmune), linfocitopenia, infecciones (VHS, VVZ, Listeria, LMP), síndrome coronario agudo, linfocitosis hemofagocítica, enfermedad vascular cerebral, malignidad	BH con diferencial mensual, PFH, análisis de orina con microscopia, TSH y T4 libre cada 3 meses, durante 48 meses después de la infusión final, examen de piel anual, cribado anual de VPH y examen ginecológico

\*No disponible en México en el momento de redacción de esta guía.

†Requiere premedicación.

‡Fuera de indicación.

Se recomienda hacer una RM cerebral antes de cambiar de tratamiento por riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

BH: bioquímica hemática; IgG: inmunoglobulina G; IM: intramuscular; IV: intravenosa; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; PFH: perfil de función hepática; PFT: perfil de función tiroidea; RM: resonancia magnética; SC: subcutánea; T4: tiroxina; TSH: hormona estimulante de la tiroides; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VHS: virus herpes simple; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VJC: virus John Cunningham; VO: vía oral; VPH: virus del papiloma humano; VVZ: virus varicela-zóster.

(Continúa)

**Tabla 2. Parámetros de la definición de NEDA (no evidencia de actividad de la enfermedad)**

1	No recaídas clínicas	Déficit neurológico mono- o multifocal, de presentación aguda o subaguda, con duración $\geq 24$ h, que ocurre en ausencia de fiebre o infección, sin una causa identificable, y puede cursar con o sin recuperación
2	No progresión de la enfermedad	Aumento de $\geq 1$ punto en la EDSS cuando la basal es $\leq 5.0$ o de $\geq 0.5$ cuando es $> 5$ , sin asociación a recaídas en los últimos 3 meses y mantenida por al menos 6 meses continuos, o incremento confirmado del 20% en la T25FW o el 9HPT, o empeoramiento de $\geq 4$ puntos en el SDMT
3	No actividad en RM	Nuevas lesiones en T2 o con aumento de tamaño, o lesiones captantes de gadolinio

EDSS: *expanded disability status scale*; 9HPT: *9-hole peg test*; RM: resonancia magnética; SDMT: *symbol digit modalities test*; T25FW: *timed 25 foot walk*.

- Un aumento del 20% en la prueba de caminata cronometrada de 25 pies (T25FW, *Timed 25 Foot Walk*)<sup>19</sup> o la prueba de los 9 hoyos (9HPT, *9-Hole Peg Test*)<sup>20</sup>, o 4 puntos o un 10% de reducción en la prueba de modalidades de dígitos y símbolos (SDMT, *Symbol Digit Modalities Test*)<sup>21,22</sup> (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).

Al cambiar de tratamiento se recomienda:

- En pacientes con terapias de reconstitución inmunitaria (cladribina, alemtuzumab), esperar a completar todo el tratamiento antes de considerar una falla. En caso de muy alta actividad de la enfermedad, antes de completarse el ciclo enviar a un neurólogo experto en EM (recomendación de los expertos de la guía).
- Cambio horizontal ante efectos adversos, pero con buen control de la enfermedad<sup>2,3</sup>.
- En caso de cambio de natalizumab o de fingolimod, existe riesgo de rebote por suspensión abrupta en las siguientes 12 semanas<sup>23</sup>, por lo que debe iniciarse el nuevo fármaco en 4 a 8 semanas<sup>24,25</sup> (nivel de evidencia 3, recomendación fuerte). Se puede definir como rebote de la enfermedad la recaída más grave en la historia de un paciente con aumento de  $\geq 2$  puntos en la EDSS en los siguientes 6 meses luego de suspender el fármaco, o con más de una recaída en el mismo tiempo<sup>26</sup>.

El tiempo para realizar el cambio de tratamiento se muestra en la tabla 3.

**Tabla 3. Tiempo para realizar un cambio de tratamiento**

TME actual	Sugerencias/comentarios
Inyectables (acetato de glatirámico e interferón)	No requiere ventana, cambio inmediato
Teriflunomida	0-30 días, preferible eliminación acelerada (obligatoria en embarazo)
Dimetil fumarato	2-4 semanas
Fingolimod	Idealmente 4 semanas o tan pronto como sea posible (otros S1P tienen menor vida media)
Cladribina	De 6 meses a 1 año después de la última dosis en caso de falla
Natalizumab	Idealmente 4 semanas, o tan pronto como sea posible Corroborar la no existencia de LMP previa a cambio a otro TME
Anti-CD20	Rituximab u ocrelizumab 5-7 meses posterior a última infusión Ofatumumab al presentar recuento de CD19 $> 1\%$ o 3 meses después de última aplicación
Alemtuzumab	De 6 meses a 1 año después de última dosis en caso de falla

LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; TME: tratamiento modificador de la enfermedad.

### Desescalamiento y discontinuación del tratamiento

Es posible considerar el desescalamiento o la discontinuación del TME en algunos pacientes seleccionados, entre ellos los que no tengan evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA-3) durante al menos 5 años, sean mayores de 60 años y se encuentren en manejo con un TME de no alta eficacia<sup>27-29</sup>.

En caso de considerar la discontinuación del tratamiento, se recomienda referir al paciente a un experto en EM.

### Terapias fuera de indicación (off-label)

El rituximab cuenta con evidencia en formas recurrentes y progresivas, e incluso la Organización Mundial de la Salud lo considera uno de los fármacos indispensables para el tratamiento de la EM (*The WHO Model list of essential medicines 2023*), por lo que, ante la ausencia de otros fármacos con indicación para la EM en cualquiera de sus formas, es posible su uso. No recomendamos el uso de otros fármacos inmunosupresores utilizados en el pasado,

por falta de efectividad o por eventos adversos. En caso de no haber disponibilidad de TME, el paciente deberá ser referido a la brevedad.

### **Tratamiento de un brote**

- Primera línea: metilprednisolona intravenosa, 1000 mg, por 3 a 5 días.
- En general no se recomienda el uso de prednisona oral, ya que la dosis equivalente es muy alta y puede dar lugar a efectos indeseables. Sin embargo, existen estudios de no inferioridad con el uso de metilprednisolona por vía oral (no disponible en México). Se carece de estudios suficientemente robustos y es tema de debate<sup>30</sup>.
- En pacientes que tengan contraindicaciones para el uso de metilprednisolona o no respondan al tratamiento, puede considerarse realizar plasmáferesis (1.5 a 2 recambios plasmáticos por 3 a 7 sesiones, una cada 48 horas), y se recomienda valoración por un experto en EM (nivel de evidencia 3, recomendación fuerte)<sup>31</sup>.

### **Manejo sintomático**

Los síntomas que se presentan pueden estar directamente relacionados con la EM o deberse a comorbilidad, interacciones farmacológicas, circunstancias ambientales, etc. Por ello, se recomienda buscar otras causas y tratarlas si es necesario, evitar la polifarmacia, considerar las interacciones medicamentosas y las circunstancias del paciente, y favorecer en lo posible las medidas no farmacológicas y los cambios en el estilo de vida. Algunos síntomas pueden ser de muy difícil control y requerir un manejo multidisciplinario.

Los niveles de evidencia y recomendación para el tratamiento farmacológico sintomático se han tomado de indicaciones diferentes de la EM, lo que hace difícil establecer con certeza la evidencia y la recomendación en la EM (Tabla 4)<sup>32-34</sup>.

### **Papel del trasplante de células madre hematopoyéticas**

Puede considerarse en caso de enfermedad altamente activa con falla de TME de alta eficacia, tras la valoración por un neurólogo experto en EM<sup>10,35</sup>.

## **Casos especiales**

### **Población pediátrica**

Dado que se estima que el 1.5% de las personas que viven con EM son menores de 18 años, es importante establecer los criterios para su tratamiento. Aun considerando que varios de los TME no tienen registro aprobado para uso pediátrico, debe realizarse su prescripción racional, basada en la mejor evidencia disponible y en forma individualizada<sup>36-39</sup>.

Se hacen las siguientes recomendaciones (Tabla 5):

- El uso de metilprednisolona intravenosa como tratamiento del brote, en dosis de 10-30 mg/kg al día, por 3 a 5 días<sup>40-43</sup> (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).
- En pacientes que cursen con infección sistémica se puede utilizar inmunoglobulina intravenosa en dosis de 0.2 a 0.4 g/kg al día, por 2 a 5 días<sup>40</sup> (nivel de evidencia 2C, recomendación débil).
- Alternativamente, puede considerarse la plasmáferesis en caso de brote refractario<sup>44</sup> (nivel de evidencia 3A, recomendación débil).
- Iniciar un TME de la mayor eficacia posible en pacientes con EM recurrente-remitente<sup>45,46</sup> (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).
- Utilizar interferón beta o acetato de glatirámico en pacientes con EM recurrente-remitente pediátrica en caso de no tener acceso a fingolimod ni otros TME<sup>45</sup> (nivel de evidencia 1C, recomendación fuerte).

### **Embarazo y lactancia**

- Vivir con EM no es una contraindicación para buscar un embarazo<sup>47</sup> (nivel de evidencia 1B).
- Durante el embarazo existe una tendencia a la disminución de brotes a partir del segundo trimestre, y un incremento en el periodo posparto<sup>48</sup> (nivel de evidencia 1B).
- En pacientes con EM en edad reproductiva, el TME puede tener riesgos durante el embarazo y la lactancia que deben ser informados antes de elegir una terapia<sup>2,47</sup> (nivel de evidencia 1B, recomendación fuerte).
- La mayoría de los TME deben suspenderse antes de la concepción o tan pronto como se conozca el embarazo.

Tabla 4. Manejo sintomático<sup>34</sup>

Síntoma	Aspectos generales	Manejo farmacológico	
Fatiga	Descartar y tratar otras causas de fatiga (p. ej., EAD de medicamentos) Evitar: calor extremo, fumar Favorecer: ejercicio regular, dieta óptima, conservación de energía, higiene del sueño, optimización del clima Rehabilitación, fisioterapia, terapia cognitivo-conductual, <i>neurofeedback</i>	Emplear: 4-aminopiridina Fampiridina (evidencia baja para fatiga y alta para velocidad de la marcha) Modafinilo (evidencia muy baja) Amantadina (evidencia baja a moderada) Antidepresivos inhibidores de la serotonina (evidencia baja a moderada, efecto no sostenido) Cannabinoides (baja evidencia, pobre recomendación).	Evitar: Ansiolíticos Relajantes musculares
Dolor somático	Identificar mecanismo causal Rehabilitación, fisioterapia	Antiinflamatorios no esteroideos	
Dolor neuropático o central	Tratar todos los tipos de dolor según su mecanismo Fisioterapia, rehabilitación En caso de falla en el control, difícil manejo, necesidad de opiáceos fuertes o manejo invasivo: clínica del dolor	Medicamentos anticrisis: Primera línea: gabapentina, pregabalina, carbamazepina. Evidencia 1A. Recomendación fuerte en neuralgia del trigémino y dolor neuropático paroxístico Segunda línea: lamotrigina, amitriptilina, duloxetina Rescate o tercera línea: opiáceos suaves (atípicos), tramadol, tapentadol	
Espasticidad	Evitar inmovilidad Tratar comorbilidad Fisioterapia, rehabilitación, ejercicios activos, pasivos y de estiramiento Natación en agua tibia Férulas ortopédicas	Primera línea: baclofeno Segunda línea: gabapentina, tizanidina, toxina botulínica, bomba de infusión con baclofeno Nabiximols ( <i>Cannabis sativa</i> purificada: CBD y THC)* (evidencia moderada, recomendación fuerte) Nabilona, dronabinol, THC (delta-9-tetrahidrocannabinol), CBD (CBD + THC)*	
Trastornos afectivos	Manejo de depresión y ansiedad: psicoterapia, terapia cognitivo-conductual; manejo interdisciplinario con psicología y psiquiatría Vigilar EAD de antidepresivos y ansiolíticos		
Trastornos cognitivos	Evaluación neurocognitiva individualizada Manejo de ansiedad, depresión, alteraciones del sueño, fatiga Atención a interacciones medicamentosas y comorbilidad Cambios en la rutina, orden, evitar distracciones en el trabajo; uso de agenda, teléfono inteligente Manejo interdisciplinario, neuropsicología, psiquiatría, neurorrehabilitación, terapia ocupacional	Memantina (pobre evidencia en esta indicación)	
Disfunción vesical	Descartar y tratar otras causas, manejo conjunto con urología Evitar irritantes vesicales: cafeína, tabaco, alcohol, bebidas carbonatadas Orinar por horario, ejercicios pélvicos y fortalecimiento muscular; valorar limitar líquidos Estimulación tibial o de raíces sacras Catéter suprapúbico o cateterización intermitente si el volumen residual es > 100 ml	Aumento de frecuencia: antimuscarínicos (oxibutina, solifenacina, tolterodina) Urgencia: onabotoxina botulínica A vesical, estimulación tibial, estimulación de raíces sacras, catéter suprapúbico Retención: cateterización intermitente si el volumen residual es > 100 ml	

(Continúa)

**Tabla 4. Manejo sintomático<sup>34</sup> (continuación)**

Síntoma	Aspectos generales	Manejo farmacológico
Disfunción intestinal	Descartar otras causas y EAD de medicamentos Actividad física regular, dieta rica en fibra Manejo de líquidos Horario para defecar	Estreñimiento: Agentes que aumenten bolo fecal: cereal con fibra, <i>Psyllium plantago</i> , metilcelulosa Laxantes surfactantes: docusato Laxantes osmóticos: polietil-glicol, lactulosa, sales de magnesio Laxantes estimulantes: bisacodilo, senna, misoprostol  Diarrea: Dieta astringente Antidiarreicos
Disfunción sexual	Descartar: depresión, aspectos emocionales, comorbilidad, interacción o efectos secundarios de medicamentos, discapacidad, espasticidad Recomendar: consejería, actividad física regular Ejercicios del piso pélvico, estimulación, vibradores, lubricación, posiciones cómodas Manejo interdisciplinario con urólogo, ginecólogo y sexólogo	Disfunción eréctil y anorgasmia: inhibidores de la fosfodiesterasa, sildenafil, tadalafilo Dispareunia: lubricantes para ambos y estrógeno en gel para mujeres

\*No disponibles en México.

CBD: cannabidiol; EAD: efectos adversos; THC: tetrahidrocannabinol.

**Tabla 5. Tratamiento modificador de la enfermedad para la esclerosis múltiple en pediatría**

Fármaco	Dosis	Comentarios	Evidencia	Recomendación	Referencia
Fingolimod*	< 40 kg: 0.25 mg/día > 40 kg: 0.5 mg/día	Edad de inicio: 10 años	1A	Fuerte	Chitnis et al. <sup>37</sup>
Teriflunomida	14 mg/d	Edad de inicio: 10 años	1A	Fuerte	Chitnis et al. <sup>38</sup>
Dimetilfumarato	120 mg c/12 h por 7 días 240 mg c/12 h posterior	Edad de inicio: 10 años No aprobado por FDA ni EMA	1C	Fuerte	Vermersch et al. <sup>39</sup>
Natalizumab	6 mg/kg (dosis máxima 300 mg) cada 28 días	Mayores de 12 años No aprobado por FDA	IV	Fuerte	Ghezzi et al. <sup>40</sup>
Ocrelizumab	600 mg al día en adolescentes > 40 kg	No hay estudios de alta calidad en pacientes < 40 kg	V	Fuerte	Amirov et al. <sup>41</sup>
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> por semana durante 4 semanas (dosis total de carga 2 g) A los 6 meses, 750 mg/m <sup>2</sup> (dosis total de 1 g)		IV	Fuerte	Chitnis et al. <sup>38</sup> , Dale et al. <sup>42</sup> , Breu et al. <sup>43</sup>

EMA: european medicines agency; FDA: food and drug administration.

\*Único tratamiento modificador de la enfermedad aprobado para uso pediátrico por COFEPRIS hasta el momento de la redacción de esta guía.

- Pueden utilizarse interferones y acetato de glatirámico por los bajos riesgos asociados<sup>11,47,49</sup> (nivel de evidencia 1C, recomendación fuerte).
- En pacientes con EM altamente activa se aconseja aplazar la concepción mediante el uso de un método anticonceptivo de alta efectividad, hasta lograr un adecuado control de la enfermedad<sup>11,47</sup> (nivel de evidencia 1B, recomendación fuerte).
- En casos de alta actividad, el natalizumab puede administrarse hasta la semana 32 de gestación, teniendo en cuenta el perfil beneficio-riesgo individual<sup>11</sup> (nivel de evidencia 1B, recomendación fuerte).

- En pacientes con enfermedad altamente activa también se recomiendan anticuerpos anti-CD20 en la etapa pregestacional, con suspensión en el primer trimestre (en cuanto se confirme el embarazo)<sup>50</sup> (nivel de evidencia 1B, recomendación fuerte).
- Las terapias de reconstitución inmunitaria con alemtuzumab o cladribina pueden ser una alternativa, siempre que se hayan completado los 2 años de tratamiento y el intervalo entre la última administración y la concepción sea  $\geq 4$  meses para el alemtuzumab y  $\geq 6$  meses para la cladribina<sup>11</sup> (nivel de evidencia 1C, recomendación fuerte).
- El TME debe reanudarse después del parto, teniendo en cuenta las necesidades y las restricciones durante el periodo de lactancia<sup>11,47</sup> (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).
- El interferón beta y el acetato de glatirámico pueden utilizarse durante la lactancia. El ocrelizumab, el natalizumab y el ofatumumab presentan bajo riesgo para el lactante<sup>47</sup> (nivel de evidencia 1B, recomendación fuerte).
- La vía de resolución del embarazo y la analgesia quedarán a decisión del obstetra<sup>47</sup> (nivel de evidencia 1C, recomendación fuerte).

### **Pacientes oncológicos**

Los pacientes con cáncer y EM deben ser tratados en forma conjunta con el oncólogo<sup>51,52</sup> (nivel de evidencia 1C, recomendación fuerte). El tratamiento de la EM deberá considerarse en función del estadio, la necesidad de tratamiento oncológico y el pronóstico de la neoplasia, así como del mecanismo de acción del TME<sup>51,52</sup> (nivel de evidencia 1C, recomendación fuerte).

### **Pacientes de edad avanzada**

- Se recomienda manejo multidisciplinario considerando la inmunosenescencia y la comorbilidad<sup>53,54</sup> (nivel de evidencia 2C, recomendación débil), balanceando la eficacia y la seguridad<sup>53,54</sup> (nivel de evidencia 1C, recomendación fuerte).
- La decisión de discontinuar el tratamiento debe individualizarse, considerando también los deseos del paciente y el retorno del riesgo de actividad de la enfermedad<sup>54,55</sup> (nivel de evidencia 2A, recomendación débil).

- En pacientes mayores de 55 años que han permanecido estables con TME de alta eficacia durante al menos 5 años se puede evaluar el cambio a un TME de menor eficacia, reducir la dosis o incrementar el intervalo entre infusiones, o cambiar a cladribina como tratamiento de salida<sup>56-58</sup> (nivel de evidencia 2C, recomendación débil).

### **Pacientes con comorbilidad**

Estos pacientes deben recibir atención multidisciplinaria, eligiendo el TME considerando el balance riesgo/beneficio<sup>59</sup> (nivel de evidencia 2C, recomendación débil).

### **Pacientes con otras enfermedades autoinmunes**

Se recomienda llevar un manejo multidisciplinario y, si es posible, un TME que beneficie a ambas patologías. Si se requiere otra terapia inmunitaria concomitante, deberá hacerse un monitoreo estrecho<sup>60</sup> (nivel de evidencia 2C, recomendación débil).

### **Recomendaciones para el seguimiento**

- Después del inicio del primera TME, realizar consulta cada 3 meses; algunos TME ameritan un seguimiento más estrecho<sup>2,61</sup> (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).
- Previo al inicio o al cambio de TME, realizar una RM<sup>62</sup> (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).
- Realizar una RM a los 3-6 meses del inicio del TME; en caso de haber actividad radiológica, repetirla en 6 meses. Si hay actividad radiológica después de los 6 meses, considerar un cambio de TME (Fig. 1); en caso de estabilidad, anualmente<sup>62,63</sup> (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).
- En pacientes con clínica sugestiva de actividad medular o progresión se debe solicitar también una RM de médula espinal<sup>62</sup> (nivel de evidencia 1B, recomendación fuerte).
- En pacientes con estabilidad clínica y radiológica, citar cada 6 meses para su monitoreo. Si existe actividad de la enfermedad o sospecha de esta, el seguimiento deberá ser al menos cada

**Tabla 6. Seguimiento de seguridad de los distintos tratamientos modificadores de la enfermedad utilizados en la esclerosis múltiple**

Año 1												
	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8	Mes 9	Mes 10	Mes 11	Mes 12
IFN	BH		BH			BH PFH						BH PFH PT
AG												
TER	BH PFH	BH PFH	BH PFH			BH PFH						BH PFH
DMF DRF			BH EGO			BH EGO			BH			BH EGO
FTY	BH PFH		BH PFH OFT			BH PFH						BH PFH OFT piel
SIPO	BH PFH		BH PFH			BH PFH						BH PFH
CLAD			BH				BH				BH PERF	
OCR			BH		BH						BH	
OFA			BH			BH			BH			BH
NAT						JC						JC BH PFH creat
ALEM	BH, creat, EGO	BH, creat, EGO	BH, creat, EGO PT	BH, creat, EGO	BH, creat, EGO	BH, creat, EGO PT	BH, creat, EGO	BH, creat, EGO	BH, creat, EGO, PT	BH, creat, EGO	BH, creat, EGO	BH, creat, EGO, PT PERF

AG: acetato de glatirámico; ALEM: alemtuzumab; BH: biometría hemática; CLAD: cladribina; creat: creatinina; DMF: dimetilfumarato; DRF: diroximefumarato; EGO: examen general de orina; FTY: fingolimod; IFN: interferón beta; JC: anticuerpos (IgG) contra virus John Cunningham en suero; NAT: natalizumab; PT: perfil tiroideo; OCR: ocrelizumab; OFA: ofatumumab; OFT: revisión oftalmológica; piel: revisión dermatológica; PFH: pruebas de función hepática; PERF: perfilamiento para siguiente ciclo (cuando aplique); SIPO: siponimod.

- 3 meses<sup>64,65</sup> (nivel de evidencia 1B, recomendación fuerte).
- Realizar evaluaciones funcionales en cada visita<sup>21</sup> (nivel de evidencia 1B, recomendación fuerte).
- Establecer un plan de seguridad de acuerdo con el TME, incluyendo los TME previos (p. ej., pacientes que suspendieron natalizumab por riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva)<sup>62,66</sup>.
- Realizar una evaluación cognitiva basal con seguimiento anual como marcador de progresión de la enfermedad<sup>67</sup> (nivel de evidencia 2A, recomendación débil).
- Practicar tomografía de coherencia óptica anual como marcador de progresión<sup>68</sup> (nivel de evidencia 2A, recomendación débil).
- La telemedicina podría sustituir algunas visitas de seguimiento en pacientes estables<sup>2,69</sup> (nivel de evidencia 1C, recomendación débil).
- Se pueden emplear aplicaciones y pruebas validadas en dispositivos electrónicos (p. ej., *smartphones*) entre visitas y para completar evaluaciones<sup>69,70</sup> (nivel de evidencia 2C, recomendación débil).
- Utilizar escalas de calidad de vida para conocer la percepción del paciente<sup>69</sup> (nivel de evidencia 2A, recomendación débil).
- Incluir medidas de resultados reportados por los pacientes (PROM, *patient reported outcomes measures*) para evaluar su perspectiva<sup>71</sup> (nivel de evidencia 2A, recomendación débil).

- Determinar biomarcadores, como los neurofilamentos de cadena ligera en suero<sup>72,73</sup> (nivel de evidencia 2C, recomendación débil).

Los principales efectos secundarios de los TME para la EM se muestran en la tabla 1. Los periodos de seguimiento de seguridad para los distintos TME en la EM se detallan en la tabla 6.

## Vacunación

Se recomienda:

- Previo al inicio del TME, completar el esquema de vacunación<sup>74</sup> según la Cartilla Nacional de Vacunación (<https://www.gob.mx/salud/articulos/esquema-de-vacunación>) y las vacunas para enfermedades emergentes. En casos especiales, como pacientes inmunosuprimidos, con discapacidad o con comorbilidad, realizar vacunación periódica contra agentes estacionales como influenza, neumococo y SARS-CoV-2 (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).
- Prueba de anticuerpos (inmunoglobulina G) contra el virus varicela-zóster. En pacientes con anticuerpos negativos, vacunar y esperar 30 días para iniciar el TME, ya que es vacuna de virus vivos atenuados<sup>75</sup> (nivel de evidencia 2A, recomendación fuerte).
- No administrar vacunas con virus vivos atenuados en pacientes bajo TME inmunosupresor. Los pacientes que terminaron una terapia de reconstitución inmunitaria y no tienen linfocitopenia pueden recibirlas<sup>75,76</sup> (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).
- Administrar vacunas recombinantes o con virus inactivados en pacientes que reciben TME y las requieren<sup>76</sup> (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).
- En caso de requerir vacunas inactivadas en pacientes tratados con terapias anti-CD20 semestrales (ocrelizumab y rituximab), administrarlas al menos 3 meses después del último tratamiento y 4 a 6 semanas antes de la siguiente infusión, para optimizar la respuesta<sup>76</sup> (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).
- No aplicar vacunas durante los periodos de actividad de la EM<sup>68</sup> (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).
- En caso de requerirse vacunas de virus vivos atenuados en pacientes que reciben pulsos de esteroides en dosis altas, deben posponerse por

1 mes<sup>76</sup> (nivel de evidencia 1A, recomendación fuerte).

## Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo de todos los profesionales de salud, instituciones y laboratorios que facilitaron la realización del presente manuscrito.

## Financiamiento

Para llevar a cabo el presente proyecto se recibió apoyo económico por parte de Novartis, Roche, Merck, AstraZeneca y Biopas. Ninguno de estos patrocinadores participó en el diseño, desarrollo, análisis ni redacción del manuscrito. Todas las decisiones sobre el contenido científico fueron tomadas exclusivamente por los autores.

## Conflicto de intereses

R.A. Castillo-Lara, F. Cortés-Enríquez, F. Flores-Alfaro, J.J. Flores-Rivera, I. Rodríguez-Leyva, S. Quiñones-Aguilar, S. Saldívar-Dávila y M.L. Villalpando-Gueich

E. Gómez-Figueroa: ha recibido compensación económica por impartir conferencias y participación en mesas redondas. Ha recibido apoyo para la asistencia a congresos por parte de Biogen, Merck, Roche, Novartis y AstraZeneca.

C. León-Jiménez: ha recibido apoyo para asistencia a congresos y participación en advisory boards de Biogen, Merck y Novartis.

G.L. Llamosa García-Velázquez: ha brindado asesorías, conferencias y cursos para Amgen, AstraZeneca, Bayer, Biogen, Pfizer, Grunenthal, Janssen, Lilly, Merck, Novartis, Roche, Sanofi y Teva.

M.A. Macías-Islas: recibe apoyo como miembro del advisory board de Roche, Biogen y Novartis.

F.J. M. Mayer-Rivera: ha recibido becas de investigación (CONACYT), honorarios como consultor, conferencista e investigador y ha colaborado con diversas compañías farmacéuticas.

L. Munive-Báez: ha sido advisor para Novartis y Roche.

L. Núñez-Orozco: ha sido ponente para Novartis, Merck, Sanofi y Roche.

L. Ordoñez Boschetti: ha recibido honorarios como consultora, ponente e investigadora de Novartis,

Stendhal, Merck Serono, Sanofi Genzyme, Teva, Roche, Biogen y Synthon.

J.F. Ortiz Maldonado: ha recibido honorarios como ponente y asesor para Roche, Merck, Novartis, Biogen y Sanofi.

G. Playas Pérez: ha recibido compensación económica por protocolos de investigación patrocinados por Roche.

V. Rivas-Alonso: ha sido asesora y conferencista para Novartis, Merck, Sanofi, Biogen, Allergan, Roche, Teva, Stendhal, Amgen, AstraZeneca y Merz; así como investigadora en ensayos clínicos patrocinados por Sanofi, Merck, Biogen y Roche.

F.A. Rodríguez-Leal: ha recibido compensación económica de Roche, Biogen, Novartis, Amgen, Sanofi y Sandoz.

R. Rodríguez-Rivas: ha recibido compensación económica como ponente y asesor por parte de diversas compañías farmacéuticas.

N.A. Sánchez-Rosales: ha recibido compensación económica por conferencias, participación en mesas redondas y asistencia a congresos por parte de Biogen, Merck, Roche, Novartis, Amgen, AstraZeneca y Probiomed.

E. Skromne-Eisenberg: ha recibido apoyo económico por colaboraciones con Novartis, AstraZeneca, Roche y Merck.

I. Treviño Frenk: ha recibido honorarios por asesorías y conferencias para Novartis, Bayer, TEVA, Merck, Sanofi, Roche, BMS, Stendhal, Biogen, Siemens Healthineers, Pfizer, Liomont, AstraZeneca y Amgen; y ha participado como investigadora en ensayos clínicos patrocinados por Teva, Synthon, Sanofi y Roche.

M.M. Velázquez Quintana: ha recibido pagos por actividades de consultoría e investigación clínica y epidemiológica con múltiples empresas farmacéuticas.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de

inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Referencias

1. Gitman V, Moss K, Hodgson D. A systematic review and meta-analysis of the effects of non-pharmacological interventions on quality of life in adults with multiple sclerosis. *Eur J Med Res.* 2023;28:294.
2. Meca-Lallana JE, Martínez Yélamos S, Eichau S, Llana MA, Martín Martínez J, Peña Martínez J, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el tratamiento de la esclerosis múltiple y manejo holístico del paciente 2023. *Neurología.* 2024;39:196-208.
3. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018;90:777-88.
4. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24:96-120.
5. Merkel B, Butzkueven H, Traboulsee AL, Havrdova E, Kalincik T. Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017;16:658-65.
6. 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;36:1285-99.
7. Singer BA, Feng J, Chiong-Rivero H. Early use of high-efficacy therapies in multiple sclerosis in the United States: benefits, barriers, and strategies for encouraging adoption. *J Neurol.* 2024;271:3116-30.
8. Selmaj K, Cree BAC, Barnett M, Thompson A, Hartung HP. Multiple sclerosis: time for early treatment with high-efficacy drugs. *J Neurol.* 2024;271:105-15.
9. Montalban X. 2024 Revisions of the McDonald criteria. Presented atECTRIMS Congress; Copenhagen, Denmark: September 18-20, 2024.
10. Fernández O, Montalbán X, Agüera E, Aladro Y, Alonso A, Arroyo R, et al. XV Reunión Post-ECTRIMS: revisión de las novedades presentadas en el CongresoECTRIMS 2022 (II). *Rev Neurol.* 2023;77:47-60.
11. Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Mäurer M, et al; Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:17562864211039648.
12. Korsen M, Pfeuffer S, Rolles L, Meuth SG, Hartung HP. Neurological update: treatment escalation in multiple sclerosis patients refractory to fingolimod — potentials and risks of subsequent highly active agents. *J Neurol.* 2022;269:2806-18.
13. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of multiple sclerosis: a review. *Am J Med.* 2020;133:1380-90.e2.
14. Silva BA, Carnero Contentti E, Becker J, Carranza JI, Correa-Díaz PE, Galleguillos Goiry L, et al. Latin American consensus recommendations on the risk of infections in people with multiple sclerosis treated with disease modifying drugs. *Mult Scler Relat Disord.* 2023;77:104840.
15. Hollen CW, Paz Soldán MM, Rinker JR 2<sup>nd</sup>, Spain RI. The future of progressive multiple sclerosis therapies. *Fed Pract.* 2020;37(Suppl 1):S43-9.
16. Arrambide G, Iacobaeus E, Amato MP, Derfuss T, Vukusic S, Hemmer B, et al.; 2018ECTRIMS Focused Workshop Group. Aggressive multiple sclerosis (2): treatment. *Mult Scler.* 2020;26:1352458520924595.
17. Bastos A, Soares M, Guimarães J. Markers of secondary progression in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;91:105881.
18. Callegari I, Derfuss T, Galli E. Update on treatment in multiple sclerosis. *Presse Med.* 2021;50:104068.
19. Motl RW, Cohen JA, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, et al. Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23:704-10.
20. Feys P, Lamers I, Francis G, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, et al. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23:711-20.
21. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23:721-33.
22. Ontaneda D, LaRocca N, Coetzee T, Rudick R; NMSS MSFC Task Force. Revisiting the multiple sclerosis functional composite: proceedings from the National Multiple Sclerosis Society (NMSS) Task Force on Clinical Disability Measures. *Mult Scler.* 2012;18:1074-80.
23. Prosperini L, Kinkel RP, Miravalle AA, Iaffaldano P, Fantaccini S. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019;12:1-17.
24. Morrow SA, Clift F, Devonshire V, Lapointe E, Schneider R, Stefanelli M, et al. Use of natalizumab in persons with multiple sclerosis: 2022 update. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;65:103995.

25. Maunula A, Atula S, Laakso SM, Tienari PJ. Frequency and risk factors of rebound after fingolimod discontinuation — a retrospective study. *Mult Scler Relat Disord*. 2024;81:105134.
26. Frau J, Sormani MP, Signori A, Realmuto S, Baroncini D, Annovazzi P, et al. Clinical activity after fingolimod cessation: disease reactivation or rebound? *Eur J Neurol*. 2018;25:1270-5.
27. Prosperini L, Haggiag S, Ruggieri S, Tortorella C, Gasperini C. Stopping disease-modifying treatments in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of real-world studies. *CNS Drugs*. 2023;37:915-27.
28. Zhu W, Xia Z. Treatment discontinuation in older people with multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2024;37:220-7.
29. Corboy JR, Fox RJ, Kister I, Cutter GR, Morgan CJ, Seale R, et al.; DISCOMS Investigators. Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2023;22:568-77.
30. Thompson CA, Arcot Jayagopal L, Zabadi RK. Relapse management in multiple sclerosis: corticosteroids remain the linchpin of therapies. *Practical Neurology (US)*. 2024;23:12-16.
31. Jacob S, Mazibrada G, Irani SR, Jacob A, Yudina A. The role of plasma exchange in the treatment of refractory autoimmune neurological diseases: a narrative review. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2021;16:806-17.
32. NICE guideline. Multiple sclerosis in adults: management. (Consultado el 17-10-2024.) Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng220/chapter/Recommendations>.
33. Shah P. Symptomatic management in multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015;18(Suppl 1):S35-42.
34. Solarí A, Giordano A, Sastre-Garriga J, Köpke S, Rahn AC, Kleiter I, et al. EAN guideline on palliative care of people with severe, progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2020;27:1510-29.
35. Yang JH, Rempé T, Whitmire N, Dunn-Pirio A, Graves JS. Therapeutic advances in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2022;13:824926.
36. The Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS, 3<sup>rd</sup> edition. Part 1: Mapping multiple sclerosis around the world key epidemiology findings. Disponible en: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/12/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>.
37. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Bruck W, Ghezzi A, Giovannoni G, et al. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;379:1017-27.
38. Chitnis T, Banwell B, Kappos L, Arnold DL, Gücüyener K, Deiva K, et al. Safety and efficacy of rituximab in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2021;20:1001-11.
39. Vermersch P, Scaramozza M, Levin S, Alroughani R, Deiva K, Pozzilli C, et al. Effect of dimethyl fumarate vs interferon  $\beta$ -1a in patients with pediatric-onset multiple sclerosis: the CONNECT randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2230439.
40. Ghezzi A, Banwell B, Boyko A, Amato MP, Anlar B, Blinkenberg M, et al. The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Mult Scler*. 2010;16:1258-67.
41. Amirov MB, Saltik S, Yalçınkaya C, Tütüncü M, Saip S, Siva A, et al. Ocrelizumab in pediatric multiple sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2023;43:1-5.
42. Dale RC, Brilot F, Duffy LV, Twilt M, Waldman AT, Narula S, et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology*. 2014;83:142-50.
43. Breu M, Sandesjö F, Milos RI, Svoboda J, Salzer J, Schneider L, et al. Rituximab treatment in pediatric-onset multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2024;31:e16228.
44. Akcay N, Barlas UK, Bektas G, Kihitir HS, Sevketoglu E. Therapeutic plasma exchange in pediatric patients with acute demyelinating syndromes of the central nervous system: a single-center experience. *Transfus Apher Sci*. 2022;61:103421.
45. Spelman T, Magyari M, Piehl F, Svenningsson A, Rasmussen PV, Kant M, et al. Treatment escalation vs immediate initiation of highly effective treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: data from 2 different national strategies. *JAMA Neurol*. 2021;78:1197-204.
46. Moreau A, Kolitsi I, Kremer L, Fleury M, Lanotte L, Sellal F, et al. Early use of high efficacy therapies in pediatric forms of relapsing-remitting multiple sclerosis: a real-life observational study. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;79:104942.
47. Graham EL, Bove R, Costello K, Crayton H, Jacobs DA, Shah S, et al. Practical considerations for managing pregnancy in patients with multiple sclerosis: dispelling the myths. *Neurol Clin Pract*. 2024;14:e200253.
48. Finkelsztejn A, Brooks JB, Paschoal FM Jr, Fragoso YD. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG*. 2011;118:790-7.
49. Krysko KM, Rutatangwa A, Graves J, Lazar A, Waubant E. Association between breastfeeding and postpartum multiple sclerosis relapses: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2020;77:327-38.
50. Iyer P, Wiles K, Ismail A, Nanda S, Murray K, Hughes S, et al. Developing evidence-based guidelines for the safety of symptomatic drugs in multiple sclerosis during pregnancy and breastfeeding: a systematic review and Delphi consensus. *Mult Scler*. 2023;29:395-406.
51. Collongues N, Durand-Dubief F, Lebrun-Frenay C, Audoin B, Ayrignac X, Bensa C, et al. Cancer and multiple sclerosis: 2023 recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Mult Scler*. 2024;30:899-924.
52. Melamed E, Lee MW. Multiple sclerosis and cancer: the ying-yang effect of disease modifying therapies. *Front Immunol*. 2020;10:2954.
53. Fernández O, Sörensen PS, Comi G, Vermersch P, Hartung HP, Leocani L, et al. Managing multiple sclerosis in individuals aged 55 and above: a comprehensive review. *Front Immunol*. 2024;15:1379538.
54. DiMauro KA, Swetlik C, Cohen JA. Management of multiple sclerosis in older adults: review of current evidence and future perspectives. *J Neurol*. 2024;271:3794-805.
55. Jakimovski D, Kavak KS, Coyle PK, Goodman AD, Gottesman M, Zivadinov R, et al.; New York State Multiple Sclerosis Consortium (NYSMSC). Disease-modifying treatment, long-term outcomes and transition to progressive multiple sclerosis: data based on the New York State MS Consortium. *J Neurol*. 2024;271:711-22.
56. Macaron G, Larochele C, Arbour N, Galmard M, Girard JM, Prat A, et al. Impact of aging on treatment considerations for multiple sclerosis patients. *Front Neurol*. 2023;14:1197212.
57. Novak F, Bajwa HM, Østergaard K, Berg JM, Madsen JS, Olsen D, et al. Extended interval dosing with ocrelizumab in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2024;30:847-56.
58. de Seze J, Dive D, Ayrignac X, Castelnovo G, Payet M, Rayah, A, et al. Narrative review on the use of cladribine tablets as exit therapy for stable elderly patients with multiple sclerosis. *Neurol Ther*. 2024;13:519-33.
59. Magyari M, Sorensen PS. Comorbidity in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2020;11:851.
60. Koenen FF, Möhn N, Witte T, Schefzyk M, Wiestler M, Lovric S, et al. Treatment of autoimmunity: the impact of disease-modifying therapies in multiple sclerosis and comorbid autoimmune disorders. *Autoimmun Rev*. 2023;22:103312.
61. Quiñones-Aguilar S, Rivas-Alonso V, Maza-Flores M, et al. Clinical practice patterns in multiple sclerosis management: Mexican consensus recommendations. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;53:103053.
62. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al.; Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis Study Group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI Guidelines Working Group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021;20:653-70.
63. Ciampi E, Guerra-Posada C, Treviño-Frenk I, Cortes-Enriquez F, Correa-Diaz EP, Steinberg J, et al. Practical issues concerning the use of magnetic resonance imaging in multiple sclerosis in Latin America: discussion from 16 centres on behalf of the Foro Latam EM Study Group. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;59:103649.
64. Hegen H, Bsteh G, Berger T. 'No evidence of disease activity' — is it an appropriate surrogate in multiple sclerosis? *Eur J Neurol*. 2018;25:1107-e101.
65. Hobart J, Bowen A, Pepper G, Crofts H, Eberhard L, Berger T, et al. International consensus on quality standards for brain health-focused care in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019;25:1809-18.
66. Stamatellos VP, Papazisis G. Safety and monitoring of the treatment with disease-modifying therapies (DMTs) for multiple sclerosis (MS). *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*. 2023;18:39-50.
67. Meca-Lallana V, Gascón-Giménez F, Ginestal-López RC, Higuera Y, Téllez-Lara N, Carreres-Polo J, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: diagnosis and monitoring. *Neurol Sci*. 2021;42:5183-93.
68. Cujba L, Stan C, Samoilă O, Drugan T, Benedec Cutas A, Nicula C. Identifying optical coherence tomography markers for multiple sclerosis diagnosis and management. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13:2077.
69. Alonso R, Eizaguirre MB, López P, Silva B, Rojas J, Sinay V, et al. Argentinian consensus recommendations for the use of telemedicine in clinical practice in adult people with multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2023;44:667-76.
70. Alsulami S, Konstantinidis ST, Wharrad H. Use of wearables among multiple sclerosis patients and healthcare professionals: a scoping review. *Int J Med Inform*. 2024;184:105376.
71. Zaratin P, Samadzadeh S, Seferoğlu M, Ricigliano V, Dos Santos Silva J, Tunc A, et al. The global patient-reported outcomes for multiple sclerosis initiative: bridging the gap between clinical research and care — updates at the 2023 plenary event. *Front Neurol*. 2024;15:1407257.
72. Freedman MS, Gnanapavan S, Booth RA, Calabresi PA, Khalil M, Kuhle J, et al.; Consortium of Multiple Sclerosis Centers. Guidance for use of neurofilament light chain as a cerebrospinal fluid and blood biomarker in multiple sclerosis management. *EBioMedicine*. 2024;101:104970.
73. Bittner S, Oh J, Havrdová EK, Tintoré M, Zipp F. The potential of serum neurofilament as biomarker for multiple sclerosis. *Brain*. 2021;144:2954-63.
74. Lebrun C, Vukusic S; French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis (France4MS) and the Société Francophone de la Sclérose En Plaques (SFSEP). Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;31:173-88.
75. Gold R, Fätkenheuer G, Hartung HP, Kleinschnitz C, Marks R, Maschke M, et al. Vaccination in multiple sclerosis patients treated with highly effective disease-modifying drugs: an overview with consideration of cladribine tablets. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211019598.
76. Otero-Romero S, Lebrun-Frenay C, Reyes S, Amato MP, Campins M, Farez M, et al. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and European Academy of Neurology consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. *Eur J Neurol*. 2023;30:2144-76.