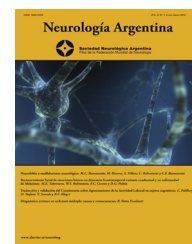




Sociedad Neurológica Argentina  
Filial de la Federación Mundial  
de Neurología

# Neurología Argentina

[www.elsevier.es/neurolarg](http://www.elsevier.es/neurolarg)



## Artículo especial

# Guía de práctica clínica: tratamiento sintomático de esclerosis múltiple. Grupo de Trabajo de Enfermedades Desmielinizantes. Sociedad Neurológica Argentina

Andrés G. Barboza<sup>a,\*</sup>, Vladimiro Sinay<sup>b</sup>, Gisela Zanga<sup>c</sup>, Ricardo Alonso<sup>d</sup>, Berenice Silva<sup>d,e</sup>, María Laura Saladino<sup>f</sup>, Leila Cohen<sup>d</sup>, Geraldine G. Luetic<sup>g</sup>, Sebastián Camerlingo<sup>h</sup>, María Cécica Ysraelit<sup>i</sup>, Silvia N. Tenembaun<sup>j</sup>, Adriana Tarulla<sup>k</sup>, Edgar Carnero Contentti<sup>l</sup>, Pablo A. López<sup>l</sup>, Cecilia Pita<sup>d</sup>, Darío Tavolini<sup>m</sup>, Judith Steinberg<sup>n</sup>, María Laura Menichini<sup>o</sup>, Juan I. Rojas<sup>p</sup>, Santiago Tizio<sup>q</sup>, Verónica Tkachuk<sup>r</sup>, Fernando Adrián González<sup>s</sup>, Alejandra Martínez<sup>n,t</sup>, Alfredo Laffue<sup>u</sup>, Fátima Pagani Cassara<sup>b</sup>, Raúl Piedrabuena<sup>v</sup>, Celia Pérez<sup>w</sup>, Nora Fernández Liguori<sup>x</sup>, María Bárbara Eizaguirre<sup>d</sup>, Liliana Patrucco<sup>y</sup>, Norma Haydee Deri<sup>z</sup>, Javier Hryb<sup>aa</sup> y Surai Mellinger<sup>ab</sup>

<sup>a</sup> Hospital Central de Mendoza, Mendoza, Argentina

<sup>b</sup> Instituto de Neurociencias Fundación Favaloro e INECO, Buenos Aires, Argentina

<sup>c</sup> Hospital César Milstein, Buenos Aires, Argentina

<sup>d</sup> Centro Universitario de Esclerosis Múltiple, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

<sup>e</sup> Sección Enfermedades desmielinizantes, Hospital italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

<sup>f</sup> Inere (Instituto de Neurociencias Restaurativas), Buenos Aires, Argentina

<sup>g</sup> Instituto de Neurociencias de Rosario, Rosario, Argentina

<sup>h</sup> Sanatorio Anchorena, Buenos Aires, Argentina

<sup>i</sup> FLENI, Buenos Aires, Argentina

<sup>j</sup> Servicio de Neurología, Hospital Nacional de Pediatría Dr. Juan Garrahan, Buenos Aires, Argentina

<sup>k</sup> Hospital Gral. de Agudos Parmenio Piñero, Buenos Aires, Argentina

<sup>l</sup> Unidad de Neuroinmunología, Departamento de Neurociencias, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina

<sup>m</sup> INECO Neurociencias Oroño, Rosario, Argentina

<sup>n</sup> Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

<sup>o</sup> Sanatorio Británico de Rosario, Rosario, Argentina

<sup>p</sup> Hospital Universitario de CEMIC, Buenos Aires, Argentina

<sup>q</sup> Hospital Español de La Plata, La Plata, Argentina

<sup>r</sup> Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina

<sup>s</sup> Laboratorio de Escalas de Medición -LEM, Buenos Aires, Argentina

<sup>t</sup> Hospital Posadas (El Palomar), Buenos Aires, Argentina

<sup>u</sup> Hospital Fernández, Buenos Aires, Argentina

<sup>v</sup> Instituto Lennox y Clínica Reina Fabiola Córdoba, Córdoba, Argentina

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [agbarboza@gmail.com](mailto:agbarboza@gmail.com) (A.G. Barboza).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2022.04.002>

1853-0028/© 2022 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<sup>w</sup> Servicio de neurología, Htal Argerich, Buenos Aires, Argentina

<sup>x</sup> Neurología, Hospital Enrique Tornú- Neurología Hospital Universitario Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina

<sup>y</sup> Centro de esclerosis Múltiple Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

<sup>z</sup> CENyR, Buenos Aires, Argentina

<sup>aa</sup> Consultorio de Neuroinmunología Clínica y Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Carlos G Durand, CABA

<sup>ab</sup> Hospital Señor del Milagro, Salta Capital, Argentina

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de marzo de 2022

Aceptado el 20 de abril de 2022

On-line el xxx

Palabras clave:

Guías de práctica clínica

Tratamiento sintomático

Esclerosis Múltiple

Práctica basada en la evidencia

Keywords:

Clinical practice guideline

Symptomatic treatment

Multiple sclerosis

Evidence - based practice

## R E S U M E N

**Introducción:** El tratamiento sintomático en la esclerosis múltiple (EM) representa uno de los pilares del abordaje global de esta patología.

El tratamiento específico de los síntomas tiene como objetivo reducir o eliminar las manifestaciones clínicas que afectan la capacidad funcional de los pacientes. Múltiples fármacos e intervenciones terapéuticas han sido utilizados para este fin, pero resulta escasa la evidencia de fármacos e intervenciones con eficacia demostrada.

**Objetivos:** Elaborar una guía de práctica clínica sobre indicaciones de tratamiento sintomático, destinada a neurólogos que participan en el manejo de pacientes con EM.

**Métodos:** Se conformó un equipo de elaboración de las guías entre los miembros del Grupo de Trabajo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Neurológica Argentina (SNA). La metodología implementada fue de acuerdo a recomendaciones establecidas por la SNA, basadas en evidencia, con clasificación de esta y elaboración de las recomendaciones según el formato GRADE y la calidad fue evaluada a través del instrumento AGREE.

**Conclusiones:** La individualización de las terapias farmacológicas y no farmacológicas disponibles para el manejo de los síntomas en EM resulta imprescindible a fin de mejorar la funcionalidad y preservar la calidad de vida de los pacientes.

© 2022 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Clinical practice guideline: Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Demyelinating Diseases Working Group. Argentinean Neurological Society

### A B S T R A C T

**Introduction:** Symptomatic treatment in multiple sclerosis (MS) represents one of the pillars of the comprehensive approach of this pathology.

The specific treatment of symptoms aims to reduce or eliminate the clinical manifestations that affect the functional capacity of the patients. Multiple drugs and therapeutic interventions have been used for this purpose, but there is little evidence of drugs and interventions with proven efficacy.

**Objectives:** To develop a clinical practice guide on indications for symptomatic treatment, addressed to neurologists involved in the management of patients with MS.

**Methods:** A team to prepare the guidelines was formed among the members of the Working Group on Demyelinating Diseases of the Argentine Neurological Society (SNA). The methodology implemented was in accordance with the recommendations established by the SNA, based on evidence, with its classification and preparation of the recommendations according to the GRADE format and the quality was evaluated through the AGREE instrument.

**Conclusions:** The individualization of pharmacological and non-pharmacological therapies available for the management of symptoms in MS is essential in order to improve functionality and preserve the quality of life of patients.

© 2022 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inmuno-mediada, inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa crónica del sistema nervioso central. Es la principal causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes<sup>1</sup>. La EM presenta diferentes fenotipos, identificados por la presencia de actividad inflamatoria, marcada por las recaídas clínicas y por el desarrollo de nuevas lesiones en resonancia magnética, y por la presencia o no de progresión de la discapacidad<sup>2</sup>. La EM presenta una amplia variedad de síntomas asociados tales como: espasticidad, fatiga, trastornos urinarios, cognitivos-conductuales, visuales, ataxia y dolor, entre otros. Estos habitualmente suelen ser subestimados o tratados en forma subóptima<sup>3,4</sup>.

El tratamiento sintomático de la EM, que representa una de las necesidades no satisfechas en los pacientes, implica intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, así como también un manejo interdisciplinario, que involucra a neurólogos, fisiatras, kinesiólogos, terapeutas ocupacionales, urólogos, neuropsicólogos, psicólogos, nutricionistas y fonoaudiólogos, por ejemplo. Un apropiado abordaje de los síntomas permite generar un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes<sup>3,4</sup>.

Con el objetivo de responder a estos planteamientos, y teniendo en consideración datos poblacionales propios y disponibilidad de acceso a las terapias, desde el grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Neurológica Argentina se elaboró esta guía de práctica, basada en la mejor evidencia publicada.

## Métodos

Esta guía fue desarrollada de acuerdo a las recomendaciones publicadas por la Sociedad Neurológica Argentina (SNA) en 2010 (tabla 1)<sup>5</sup>.

Se conformó un equipo de elaboración de guías con miembros del Grupo de Trabajo de Enfermedades Desmielinizantes de la SNA, quienes priorizaron los puntos más importantes a desarrollar en la guía. De esta manera, se identificaron los síntomas a tratar:

1. Trastornos de la marcha
2. Fatiga
3. Espasticidad y espasmos
4. Dolor y parestesias
5. Diplopía, oscilopsia y ataxia
6. Disfunción vesical
7. Disfunciones sexuales
8. Trastornos cognitivos y conductuales

Por otro lado, se identificaron las intervenciones con potencial beneficio sobre los diferentes síntomas:

1. Kinesioterapia y ejercicio físico
2. Estimulación cognitiva
3. Fármacos anticonvulsivantes
4. Fampridina
5. Relajantes musculares

El equipo de elaboración de las guías fue dividido en subgrupos a cargo del desarrollo de las preguntas de investigación y búsqueda bibliográfica, extracción de la información, valoración de la calidad de evidencia, elaboración de las recomendaciones, redacción y revisión del manuscrito.

### Desarrollo de preguntas de investigación

Se realizó en 3 fases sucesivas: En primer lugar, el equipo de especialistas en EM divididos en grupos de trabajo estipuló una serie de preguntas clínicas específicas para cubrir los problemas identificados por el alcance del proyecto. Las preguntas clínicas se realizaron según el paradigma PICO (problema, intervención, comparación, desenlace a evaluar o «outcome»). Los grupos de trabajo se reunieron para debatir, perfeccionar y aprobar estas preguntas como adecuadas para la identificación de las correspondientes pruebas dentro de la publicación en la literatura.

### Estrategia de búsqueda de la evidencia

Se desarrolló una estrategia de búsqueda para identificar la evidencia de cada pregunta. Las búsquedas se realizaron siguiendo un protocolo de revisión predefinido y en las siguientes bases de datos: The Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central), Excerpta Medica Database (Embase), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)/MEDLINE. Se examinaron los títulos y resúmenes de los estudios identificados para su inclusión en función de los criterios acordados. Los criterios de elegibilidad para las preguntas de intervención terapéutica incluyeron guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes y de casos y controles. Se excluyeron los estudios sobre población pediátrica, reportes de casos, estudios de corte transversal y revisiones descriptivas. Finalmente, todos los estudios incluidos después del primer escaneo, títulos y resúmenes se adquirieron en su totalidad y se reevaluaron para determinar su elegibilidad. Los artículos de texto completo fueron examinados por revisores que utilizaron los criterios de inclusión como referencia.

**Tabla 1 – Pasos en la elaboración de la guía**

1.	Aprobación del Grupo de Trabajo de Enfermedades Desmielinizantes de la SNA
2.	Delimitación del alcance y de los objetivos
3.	Creación del grupo elaborador de la guía
4.	Formulación de las preguntas clínicas (PICO)
5.	Búsqueda de la evidencia
6.	Evaluación y síntesis de la literatura
7.	Formulación de las recomendaciones
8.	Revisión interna por los autores
9.	Revisión externa por no autores (neurólogos, especialistas en rehabilitación, asociaciones de pacientes)
10.	Edición

SNA: Sociedad Neurológica Argentina.

**Tabla 2 – Calidad de la evidencia**

Diseño del estudio	Calidad inicial de la evidencia	Reducir	Aumentar	Calidad de la evidencia
Ensayos aleatorizados	Alta	Riesgo de sesgo: 1. Serio 2. Muy serio	Gran efecto: 1. Grande 2. Muy grande	Alta <sup>a</sup>
Estudios observacionales	Baja	Inconsistencia: 1. Serio 2. Muy serio	Dosis respuesta: 1. Evidencia de gradiente	Moderada <sup>b</sup>
		Datos indirectos: 1. Serio 2. Muy serio	Todos los posibles confundidores residuales: 1. Reducirían el efecto demostrado 2. Sugerirían un efecto espurio si no se observara efecto	Baja <sup>c</sup> Muy baja <sup>d</sup>
		Sesgo de publicación: 1. Serio 2. Muy serio		

<sup>a</sup> Confianza alta en que el estimador del efecto disponible en la literatura científica se encuentra muy cercano al efecto real.

<sup>b</sup> Es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real, aunque podrían existir diferencias sustanciales.

<sup>c</sup> El estimador del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real.

<sup>d</sup> Es muy probable que el estimador del efecto sea sustancialmente diferente al efecto real.

**Síntesis de la evidencia**

Los grupos de trabajo evaluaron la calidad metodológica considerando los criterios predefinidos. La calidad de los estudios evaluados fue determinada a través de la herramienta de evaluación de calidad para estudios y RS GRADE (tabla 2)<sup>6</sup>. La calidad de las guías fue evaluada a través del instrumento AGREE<sup>7</sup>.

**Elaboración de las recomendaciones**

La evidencia para cada intervención en una condición determinada se extrajo en tablas para su análisis. Se utilizó la síntesis de las evidencias para formular las recomendaciones de acuerdo al sistema GRADE (tabla 3). El grupo de expertos formuló recomendaciones sobre la base de la calidad de la evidencia y el equilibrio entre los beneficios y los daños para la salud. En esta instancia, se incorporaron representantes de los grupos de trabajo de Neurorehabilitación y Neurociencias Cognitivas de la SNA. La lista de recomendaciones y su fortaleza asignada (fuerte y débil) fue finalmente redactada. Para aquellos aspectos para los cuales no hubo evidencia suficiente para sustentar una recomendación formal, se dio la opción de formular declaraciones de consenso. El abordaje de recomendaciones según costo-efectividad o análisis económico no fue tratado en la presente guía por no disponerse de material publicado en Argentina.

**Acuerdo de las recomendaciones**

Se envió a los miembros del equipo de trabajo una grilla con los puntos planteados en la guía pidiendo que expresaran su acuerdo o desacuerdo con cada uno de los puntos consignados con base en la siguiente escala:

1. Aceptado completamente

2. Aceptado parcialmente
3. Rechazado parcialmente
4. Rechazado totalmente

Se discutieron y consensuaron los puntos en controversia en una reunión plenaria con los grupos de expertos. Las recomendaciones con menos del 80% de acuerdo se redactaron de nuevo y se llevó a cabo una segunda ronda. Si se lograba un acuerdo del 80% o más, se adoptaban las declaraciones reevaluadas en la segunda ronda. En esta parte de la guía se invitó a pacientes de 2 asociaciones de pacientes con EM (la Esclerosis Múltiple Argentina (EMA) y la Asociación de Lucha contra la Esclerosis Múltiple [ALCEM]) a participar de la validación de las recomendaciones. Este panel estuvo compuesto por 110 pacientes, de los cuales el 75% eran mujeres, el 16% tenían menos de 30 años de edad, el 64% entre 31 y 50 años y el 20% más de 50; el 49% tenía menos de 5 años de evolución de la enfermedad, el 23% entre 6 y 10 años y el 28% más de 10 años. La mitad de los encuestados ya se encontraban recibiendo alguna de las terapias incluidas en la guía. A los pacientes se les presentaron los beneficios y efectos adversos esperados de cada intervención, a lo que debían responder si la aceptarían o no, o si no estaban seguros. Si la aceptación entre los pacientes superaba el 90% se consideró como óptima, entre 75 y 89% como buena, entre 50 y 74% como aceptable, 25-49% baja, y menos del 25% muy baja. Si la opción «no estoy seguro si la aceptaría» superaba el 50%, la aceptabilidad se consideró como incierta.

**Redacción de la guía**

La guía ha sido elaborada por el equipo de especialistas de conformidad con las decisiones del grupo de trabajo involucrado en el desarrollo de la guía. El proyecto de directrices se distribuyó a los interesados y la redacción de la misma fue completada siguiendo una sistemática establecida de trabajo.

**Tabla 3 – Factores considerados en la fuerza de recomendación GRADE**

*Balance entre efectos deseados e indeseados.* Cuanto mayor sea la diferencia entre efectos deseables e indeseables, mayor será la probabilidad de justificar una recomendación fuerte. Cuanto menor sea la diferencia, mayor será la probabilidad de justificar una recomendación débil

*Calidad de evidencia.* Cuanto mayor sea la calidad de la evidencia, mayor será la probabilidad de justificar una recomendación fuerte

*Valores y preferencias.* Cuanto más varíen los valores y preferencias o mayor sea la incertidumbre en los valores y preferencias, mayor será la probabilidad de justificar una recomendación débil

*Costos.* Cuanto mayor sean los costos de una intervención, esto es, a mayores recursos consumidos, menor será la probabilidad de justificar una recomendación fuerte

**Recomendaciones**

- Recomendación fuerte para la indicación de una intervención
- Recomendación débil para la indicación de una intervención
- Recomendación débil contra la indicación de una intervención
- Recomendación fuerte contra la indicación de una intervención

**Validez e implementación de la guía**

Se recomienda actualizar esta guía luego de un período de 5 años después de su publicación, haciendo hincapié en la búsqueda de nueva evidencia publicada durante ese período, y revisando las incorporaciones de nuevos productos medicinales a la farmacopea argentina. De acuerdo a la sugerencia de los revisores externos, se sugiere en la próxima revisión incluir trastornos de sueño entre las recomendaciones.

Para facilitar la llegada de la guía a los usuarios objetivos de la misma, se publicará en la REVISTA NEUROLOGÍA ARGENTINA, y esta publicación será enviada a todos los miembros de la SNA.

**¿Cómo leer las recomendaciones?**

Se describe la intervención con dosis en caso de fármacos, y de frecuencia y modalidad en caso de tratamiento no farmacológico; si la recomendación es en contra de su indicación se omiten estas descripciones. Luego se muestra la *calidad de evidencia* que sustenta la recomendación (alta, moderada, baja, muy baja) y la magnitud de la mejoría descrita en términos cualitativos (ausente, variable, modesta, moderada, marcada). Luego de una descripción de las *especificaciones* de esa intervención, se describe el *perfil de seguridad* (bueno: los efectos adversos no existirán, serán leves y los efectos adversos serios son muy improbables; aceptable: los efectos adversos probablemente aparecerán, o serán moderados, o podrían aparecer efectos adversos serios; bajo: se asume que los efectos adversos serán frecuentes, mal tolerados, o existe un riesgo significativo de efectos adversos serios). En el ítem *aceptabilidad* por parte del paciente, se expresa como óptima, buena, aceptable, baja e incierta. Finalmente se describe la *recomendación* para su indicación (fuerte o débil a favor o en contra de su indicación).

Abreviaturas de escalas:

- 10mWT: 10-metre Walk Test
- 2mWT: Two Minute Walk Test
- 500mWT: 500-metre Walk Test
- 6mWT: Six Minute Walk Test
- BBS: Berg Balance Scale
- CARS: International Cooperative Ataxia Rating Scale
- CDP-SOT: Computerized Dynamic Posturography-Sensory Organization Test
- DHI: The Dizziness Handicap Inventory
- FIS: Fatigue Impact Scale

- FRT: Functional Reach Test
- FSFI: Female Sexual Function Index
- FSS: Escala de Severidad de la Fatiga
- MAS: Modified Ashword scale
- MFIS: Escala de Impacto de la Fatiga Modificada
- MFIS: modified form of the Fatigue Impact Scale
- MPQ: McGill Pain Questionnaire
- MS-FS: Multiple Sclerosis Fatigue Scale
- MSIS-29-PHYS: Multiple Sclerosis Impact Scale-29, Physical
- MSIS-PSYCH: Multiple Sclerosis Impact Scale-29, Psychological
- MSWS-12: 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale score
- MusiQOL: Multiple Sclerosis International Quality of Life questionnaire
- SDMT: prueba de modalidad de símbolo dígito
- SOT: Sensory Organization Test
- SPPB: Short Physical Performance Battery
- T24MWT: Timing 24 Minute Walk Test
- T25W: prueba cronometrada de 25 pies
- T8MW: Timed 8-meterwalk
- TUG: Timed Up and Go test
- VAS: Visual Analogue Scale

**Recomendaciones****Recomendaciones generales**

Las siguientes recomendaciones aplican a todos los pacientes con EM independientemente de su fenotipo y de su grado de discapacidad, salvo que se especifique explícitamente.

1. Se recomienda interrogar por síntomas asociados a la enfermedad en todos los pacientes en cada visita. Recomendación fuerte, basado en buenas prácticas clínicas.
2. Se recomienda el abordaje interdisciplinario de la sintomatología del paciente con EM, adaptable a cada paciente en particular y a cada etapa de la evolución de su enfermedad. Recomendación fuerte, basado en buenas prácticas clínicas.
3. Se recomienda considerar el costo económico de cada intervención en función de la posibilidad de acceso del paciente, de su prestador de salud y del sistema de salud en general. Recomendación fuerte, basado en buenas prácticas clínicas.

Terapias no incluidas en las recomendaciones por no encontrarse disponibles en la farmacopea Argentina:

amantadina de liberación prolongada, pemolina, dantroleno oral y nabiximols (cannabidiol + tetrahidrocannabinol).

Aclaración por preparados artesanales de cannabis: La ausencia de controles en cuanto a elaboración, conservación y administración de preparados a partir de cannabis, ya sean en forma oral o en forma inhalada, impide su recomendación en esta guía. Recomendación fuerte en contra de su indicación (basado en ausencia de estudios publicados, producto sin aprobación por ANMAT e incertidumbre acerca de su seguridad)<sup>8</sup>. Se recomienda consultar actualizaciones de ANMAT acerca de este tema.

### Recomendaciones para pacientes con trastorno de la marcha

#### 4. Intervención: Fampridina 20 mg/d.

Calidad de evidencia: alta.

Mejoría descrita: moderada en tiempo de marcha medido por T25W, T24MWT, TUG, T8MW, T25FW *walking speed change rate*; MSWS-12, 6mWT y escalas de calidad de vida<sup>9-12</sup>.

Especificaciones: pacientes con EDSS entre 1,5 y 7 y quejas en la velocidad o calidad de la marcha. Debe evaluarse la respuesta al tratamiento preferentemente con T25W o el cuestionario MSWS-12. Para considerar a un paciente como respondedor y continuar el tratamiento debe presentar, según indica la ficha técnica, una disminución en el tiempo T25FW o mejoría en el MSWS-12. Se recomienda realizar las reevaluaciones al menos cada 6 meses.

Perfil de seguridad: bueno.

Aceptabilidad por parte del paciente: aceptable.

Recomendación para su indicación: fuerte a favor de su indicación.

#### 5. Intervención: Ejercicio físico: ejercicio aeróbico, entrenamiento de resistencia, deportes acuáticos, durante un período mayor a 2 semanas.

Calidad de evidencia: moderada.

Mejoría descrita: moderada en mejora la marcha medida por las escalas 10mWT, 500mWT, 2MWT y 6mWT<sup>13-15</sup>.

Especificaciones: pacientes con EDSS menor o igual a 6,5.

Perfil de seguridad: bueno.

Aceptabilidad por parte del paciente: óptima.

Recomendación: débil a favor de su indicación.

#### 6. Intervención: Pilates. Una sesión de pilates de 30 min por semana, individuales, cara a cara con un instructor de pilates, durante 12 semanas consecutivas + un programa individualizado de 15 min por día en domicilio. Ejercicios diseñados con el objetivo de aumentar el control del tronco.

Calidad de evidencia: moderada.

Mejoría descrita: moderado cambio positivo a nivel de la velocidad de marcha, la resistencia de la marcha en distancias cortas y en aspectos subjetivos de la marcha (sin evidencia de mejoría en escalas objetivas). No se ha demostrado beneficio con respecto a la terapia física convencional<sup>16,17</sup>.

Especificaciones: no reemplaza a la terapia física convencional.

Perfil de seguridad: bueno.

Aceptabilidad por parte del paciente: óptima.

Recomendación: débil a favor de su indicación.

#### 7. Intervención: Terapia física en el medio acuático, definida como hidroterapia. Ocho semanas entrenamiento, 2-3 veces por semana, sesiones de 45-60 min, grupales, a una intensidad estimada del 50-70% de frecuencia cardíaca máxima, realización de 10-12 repeticiones en trabajo en circuito consistente en: caminata, pedaleo con flotadores, ejercicios de movilidad de miembros inferiores y superiores, ejercicios respiratorios, ejercicios de equilibrio, natación, Ai Chi. Temperatura del agua: 28-35,5 °C.

Calidad de evidencia: moderada.

Mejoría descrita: moderada en nivel resistencia y velocidad de la marcha en distancias cortas en personas EMRR, deambuladores, con EDSS bajo a moderado. Sin embargo, este cambio no puede sustentarse desde una evaluación objetiva debido a que los valores obtenidos están por debajo del MCD en 6MWT y T25FW<sup>18,19</sup>.

Perfil de seguridad: bueno.

Aceptabilidad por parte del paciente: óptima.

Recomendación: débil a favor de su indicación.

#### 8. Intervención: Entrenamiento en bicicleta fija. Durante 20 min, 2 veces por semana, 6 semanas de entrenamiento, cadencia de pedaleo: 50 rpm (no menor a 40 rpm). Modalidades de entrenamiento: Continua: pedaleo continuo al 45% de la frecuencia cardíaca máxima; Intermitente: 30 s pedaleo seguido de 30 s de reposo al de la 90% frecuencia cardíaca máxima; Combinada: 10 min modo intermitente seguido de 10 min modo continuo.

Calidad de evidencia: alta.

Mejoría descrita: moderada a nivel resistencia de la marcha en distancias cortas en personas deambuladoras. Sin embargo, este cambio no puede sustentarse desde una evaluación objetiva debido a que los valores obtenidos están por debajo de un cambio mínimo detectable en 2MWT<sup>20</sup>.

Especificaciones: deambuladores con trastorno de la marcha.

Perfil de seguridad: aceptable.

Aceptabilidad por parte del paciente: óptima.

Recomendación: débil a favor de su indicación en modo continuo, fuerte a favor de modalidad intermitente y combinada.

#### 9. Intervención: Plataforma vibratoria. Entrenamiento durante 4 semanas, consistente en ejercicios de elongación y fortalecimiento en plataforma vibratoria (40 Hz, baja amplitud- 2 mm, 30 s).

Calidad de evidencia: moderada.

Mejoría descrita: no muestra cambios significativos a nivel de la marcha en distancias cortas<sup>20,21</sup>.

Perfil de seguridad: potencial exacerbación de lesiones articulares.

Recomendación: fuerte en contra de su indicación.

10. Intervención: Electroestimulación funcional. Entrenamiento durante 18 semanas, aplicación peroneal y glútea de la electroestimulación funcional a modo de ortesis activa (40 Hz, amplitud 20-100 mA- 0-365  $\mu$ s, uso durante la vida diaria).

Calidad de evidencia: moderada.

Mejoría descrita: para la aplicación peroneal, moderado cambio positivo a nivel velocidad de la marcha en distancias cortas en personas EMSP, deambuladores. Sin embargo, este cambio no puede sustentarse desde una evaluación objetiva debido a que los valores obtenidos están por debajo de un cambio mínimo detectable en 10MWT. No se encontraron cambios significativos en su aplicación a nivel glúteo<sup>22,23</sup>.

Especificaciones: aplicación peroneal.

Perfil de seguridad: bueno.

Aceptabilidad por parte del paciente: aceptable.

Recomendación: débil a favor de su indicación para aplicación peroneal, débil en contra de su indicación para aplicación glútea.

11. Intervención: Intervenciones destinadas a mejorar la estabilidad del tronco y el equilibrio (GroupCoreDIST). Treinta y tres ejercicios guiados por fisioterapeuta destinados a trabajar la estabilidad dinámica central durante 60 min, 3 veces por semana durante 6 semanas (18 sesiones).

Calidad de evidencia: baja.

Mejoría descrita: moderado cambio en la velocidad, resistencia y en la autopercepción de la marcha; este cambio no puede sustentarse desde una evaluación objetiva debido a que los valores obtenidos están por debajo del cambio mínimo detectable de las escalas de evaluación utilizadas (2MWT, 10MWT-velocidad rápida y MSWS-12)<sup>24</sup>.

Especificaciones: no reemplaza a la terapia física convencional

Perfil de seguridad: probablemente bueno.

Aceptabilidad por parte del paciente: óptima.

Recomendación: débil a favor de su indicación.

12. Intervención: Entrenamiento en cinta rodante con soporte de peso corporal-BWSTT y ortesis robótica mejorar la marcha. Entrenamiento durante 12 semanas, 3 veces por semana, 40 min.

Calidad de evidencia: moderada.

Mejoría descrita: moderada mejoría de la marcha en distancias cortas en deambuladores, con cambios positivos en T25W por encima del cambio mínimo detectable, sin un impacto positivo demostrable a nivel de actividad cotidiana; cambio positivo en resistencia de la marcha, que no puede sustentarse desde una evaluación objetiva dado que los valores obtenidos estaban por debajo del cambio mínimo detectable en 6MWT<sup>23,24</sup>.

Perfil de seguridad: bueno.

Aceptabilidad por parte del paciente: óptima.

Recomendación: débil a favor de su indicación.

13. Intervención: Rehabilitación asistida por esqueleto robótico

Calidad de evidencia: baja.

Mejoría descrita: con respecto a terapia convencional, leves mejoras en la movilidad funcional y velocidad del procesamiento cognitivo, pero no la resistencia al caminar<sup>25</sup>.

Especificaciones: no reemplaza a la terapia convencional.

Perfil de seguridad: probablemente bueno.

Aceptabilidad por parte del paciente: óptima.

Recomendación: débil a favor de su indicación.

14. Intervención: Entrenamiento con ejercicios de resistencia. Sesiones de 50 min 2 veces por semana durante 6 meses.

Calidad de evidencia: baja.

Mejoría descrita: moderada en NeuroCom Balance Master (NeuroCom International, Inc, Clackamas), prueba TUG, BBS, mayor generación de potencia de la rodilla durante la postura intermedia y de la cadera durante la postura terminal<sup>26</sup>.

Especificaciones: plan de ejercicios de 30 s seguido de un descanso de 30 s. Entrenamiento de resistencia en 3 fases: centrada exclusivamente en la mejora de la fuerza muscular de abdominales y piernas, ejercicios para mejorar el equilibrio y la destreza, movimientos con pesas libres.

Perfil de seguridad: bueno.

Aceptabilidad por parte del paciente: óptima.

Recomendación: débil a favor de su indicación.

15. Intervención: Entrenamiento de resistencia con remo: Entrenamiento durante 10 semanas, 2-3 veces por semana, 15-45 min al 120- 130% del umbral aeróbico.

Calidad de evidencia: moderada.

Mejoría descrita: no muestra cambios significativos a nivel de la marcha en distancias cortas<sup>23</sup>.

Perfil de seguridad: aceptable.

Recomendación: débil en contra de su indicación.

16. Intervención: Yoga: Entrenamiento durante 8- 4 semanas, 1-3 veces por semana, 30-90 min, consistente en un plan diario para el hogar con posturas, relajación y técnicas de respiración.

Calidad de evidencia: moderada.

Mejoría descrita: no muestra cambios significativos a nivel de la marcha en distancias cortas<sup>23,27</sup>.

Perfil de seguridad: bueno.

Recomendación: débil en contra de su indicación.

17. Intervención: Telerrehabilitación. Programa Jintronix durante 12 semanas. terapia física remota supervisado mediante telecomunicaciones audiovisuales en tiempo real 2 veces por semana.

Calidad de evidencia: baja.

Mejoría descrita: test marcha T25FW, distancia ambulato-ria por 2MWT y mejoría en la batería SPPB total. Sin diferencias significativas o peor rendimiento en comparación con terapia física presencial. Mejoría balanceo de marcha en tándem para el grupo de telerrehabilitación<sup>28,29</sup>.

Especificaciones: no reemplaza a la terapia física convencional.

Perfil de seguridad: bueno.

Aceptabilidad por parte del paciente: aceptable.

Recomendación: débil para su indicación en pacientes con trastorno de la marcha que no tienen acceso a otras instancias de rehabilitación.

## Recomendaciones para pacientes con fatiga

18. Intervención: Modafinilo 200 mg/d.

Calidad de evidencia: moderada.

Mejoría descrita: modesta y variable en escalas de fatiga. Mejoría en MFIS y sin diferencias significativas en la puntuación de la FSS y en la SDMT<sup>30-32</sup>.

Perfil de seguridad: aceptable.

Aceptabilidad por parte del paciente: aceptable.

Recomendación: débil a favor de su indicación.

19. Intervención: Fampridina 20 mg/d.

Calidad de evidencia: moderada.

Mejoría descrita: mejoría moderada en escalas MFIS, BDI-II, MusiQoL, MSIS- 29-PHYS y MSIS-PSYCH. Beneficio mantenido por al menos 6 meses<sup>33</sup>.

Especificaciones: indicar preferentemente en aquellos que tengan asociado un trastorno de la marcha (donde la recomendación para su indicación es fuerte).

Perfil de seguridad: bueno.

Aceptabilidad por parte del paciente: aceptable.

Recomendación para su indicación: débil para su indicación.

20. Intervención: Amantadina 200 mg/d.

Calidad de evidencia: moderada.

Mejoría descrita: variable en escalas de fatiga, que incluyen fatiga mental, fatiga física, severidad y extensión de la fatiga, vitalidad y patrón y prevalencia de la misma (FSS, VAS, MS-FS, FIS y MFIS)<sup>30,34</sup>.

Perfil de seguridad: moderado.

Aceptabilidad por parte del paciente: baja.

Recomendación para su indicación: débil a favor de su indicación.

21. Intervención: Metilfenidato.

Calidad de evidencia: moderada.

Mejoría descrita: no encontró beneficio de metilfenidato frente al placebo en escalas de fatiga<sup>30,35</sup>.

Perfil de seguridad: diversos efectos adversos como nerviosismo, irritabilidad, trastornos del sueño, mareos, náuseas, vómitos, pérdida de apetito y disminución de peso, boca seca, cefalea intranquilidad y disminución de la libido.

Recomendación: débil en contra de su indicación.

22. Intervención: Paroxetina 10-20 mg/d (dosis máxima 40 mg/d).

Calidad de evidencia: baja.

Mejoría descrita: mejoría modesta en escala MFIS<sup>36</sup>.

Especificaciones: preferentemente en aquellos que presenten síntomas de depresión asociados.

Perfil de seguridad: aceptable.

Aceptabilidad por parte del paciente: incierta.

Recomendación: débil a favor de su indicación.

23. Intervención: Acetilcarnitina.

Calidad de evidencia: moderada.

Mejoría descrita: sin beneficio en comparación con amantadina<sup>37</sup>.

Perfil de seguridad: bueno.

Recomendación para su indicación: débil en contra de su indicación.

24. Intervención: Estimulación cerebral profunda. a nivel de corteza prefrontal en 33 pacientes con EM y fatiga recibiendo 3 sesiones semanales durante 6 semanas

Calidad de evidencia: muy baja.

Mejoría descrita: moderado impacto en fatiga y el inventario de Depresión de Beck<sup>37,38</sup>.

Perfil de seguridad: probablemente bueno.

Recomendación para su indicación: débil en contra de su indicación hasta disponer de evidencia de mejor calidad con respecto al perfil de eficacia y seguridad.

25. Intervención: Terapias cognitivo-conductuales. Duración 8 a 16 semanas. Intervenciones de 40 o 60 min, una o 2 sesiones semanales, en algunos estudios intervenciones presenciales, en otros, basados en la web y con soporte telefónico o por e-mail.

Calidad de evidencia: moderada.

Mejoría descrita: modesta a moderada en fatiga mental, fatiga física, vitalidad y severidad y extensión de la fatiga a 6 meses de seguimiento, pero no a 12 meses<sup>39</sup>.

Perfil de seguridad: bueno.

Aceptabilidad por parte del paciente: buena.

Recomendación: débil a favor de su indicación.

26. Intervención: Terapias físicas. Incluyen la actividad física aeróbica, el entrenamiento de resistencia, el yoga, la hidroterapia y la rehabilitación.

Calidad de evidencia: moderada para terapias aisladas, baja para terapias combinadas.

Mejoría descrita: moderada mejoría en fatiga, más evidente cuando es guiada por un fisioterapeuta<sup>33,40</sup>.

Especificaciones: preferentemente guiada por fisioterapeuta. Elegir la modalidad de acuerdo a las preferencias y las limitaciones individuales según la condición física de cada paciente<sup>41</sup>.

Perfil de seguridad: bueno.

Aceptabilidad por parte del paciente: óptima.

Recomendación: débil a favor de su indicación.

## Recomendaciones para el paciente con espasticidad y espasmos

27. Intervención: Toxina botulínica. Dosis variables según los músculos a infiltrar y severidad de la espasticidad.

Calidad de evidencia: alta.

Mejoría descripta: marcada mejoría en espasticidad medida por MAS<sup>42</sup>.

Especificaciones: la recomendación aplica si el profesional que realiza el procedimiento tiene la capacitación y experiencia adecuadas.

Perfil de seguridad: aceptable.

Aceptabilidad por parte del paciente: baja.

Recomendación: fuerte a favor de su indicación en espasticidad focalizada.

28. Intervención: Fármacos orales de acción central para espasticidad: baclofeno 10-100 mg/d, tizanidina 2-36 mg/d, gabapentina 1200-2700 mg/d, diazepam 5-30 mg/d.

Calidad de evidencia: baja-

Mejoría descripta: moderado beneficio en espasticidad medida por MAS<sup>42-44</sup>.

Especificaciones: dosis ajustable a beneficio clínico y tolerabilidad. Iniciar con baclofeno, en caso de ausencia de respuesta o efectos adversos, considerar las otras alternativas. La combinación de estas terapias no ha sido estudiada con un nivel de evidencia que permita establecer conclusiones claras.

Perfil de seguridad: aceptable. Potencial aparición de efectos adversos que limitan su uso, como debilidad muscular, somnolencia y fatiga. Para tizanidina incluir monitorización hepática mensual por 6 meses y luego periódicamente. Para baclofeno riesgo de convulsiones si se suspende en forma brusca.

Aceptabilidad por parte del paciente: baja.

Recomendación: débil a favor de su indicación.

29. Intervención: Otros relajantes de administración parenteral: fenol intramuscular al 5-8%, baclofeno intratecal tratamiento inicial 25 ug/d con incrementos durante los primeros 6 meses hasta un promedio de 400-500 ug/d, fenol intratecal.

Calidad de evidencia: baja.

Mejoría descripta: moderada a significativa mejoría en espasticidad medida por MAS<sup>43-45</sup>.

Especificaciones: se recomienda considerar la indicación de baclofeno intramuscular, y como alternativas baclofeno o fenol intratecal en pacientes con EM con espasticidad severa sin respuesta a los tratamientos previamente recomendados (fenol intratecal si el paciente presentó una respuesta negativa a la prueba de baclofeno intratecal). La recomendación aplica si el profesional que realiza el procedimiento tiene la capacitación y experiencia adecuadas.

Perfil de seguridad: moderado a alto riesgo de efectos adversos y complicaciones.

Aceptabilidad por parte del paciente: muy baja.

Recomendación: débil a favor de su indicación.

30. Intervención: Terapia física. Terapia que ejercita la marcha y los programas de ejercicios ambulatorios sobre el tono muscular y la espasticidad autopercebida.

Calidad de evidencia: baja.

Mejoría descripta: moderada en espasticidad medida por MAS<sup>46</sup>.

Perfil de seguridad: bueno.

Aceptabilidad por parte del paciente: buena.

Recomendación: débil para su indicación.

## Recomendaciones para pacientes con dolor y parestesias

31. Intervención: Duloxetina 60 mg/d. Otros fármacos antidepresivos.

Calidad de evidencia: moderada para duloxetina, muy baja para otros fármacos antidepresivos.

Mejoría descripta: leve a moderada mejoría en la escala de intensidad, la gravedad del dolor y su interferencia con el estado de ánimo<sup>47</sup>.

Perfil de seguridad: aceptable.

Aceptabilidad por parte del paciente: baja.

Recomendación: débil a favor de la indicación de duloxetina. Para otros antidepresivos recomendación débil en contra de su indicación (no se puede establecer un beneficio neto).

1. Intervención: Fármacos anticonvulsivantes. Gabapentina dosis máxima 2400 mg/d, pregabalina dosis máxima 300 mg/d, oxcarbazepina 150-1200 mg/d, lamotrigina 50-200 mg/d, levetiracetam dosis máxima 3000 mg/d.

Calidad de evidencia: moderada para lamotrigina y levetiracetam, baja para oxcarbazepina, muy baja para gabapentina y pregabalina. No se encontraron estudios controlados de carbamazepina para tratar dolor o parestesias en pacientes con EM.

Mejoría descripta: ausencia de beneficio para lamotrigina, beneficio moderado para levetiracetam en subgrupo de pacientes con dolor lacerante, beneficio moderado en escalas de dolor para gabapentina, pregabalina y oxcarbazepina<sup>47-49</sup>.

Especificaciones: indicar como alternativa a otras terapias.

Perfil de seguridad: aceptable.

Aceptabilidad por parte del paciente: baja.

Recomendación: débil a favor de la indicación de gabapentina, pregabalina y oxcarbazepina. Débil en contra de la indicación de lamotrigina y levetiracetam.

32. Intervención: Morfina intravenosa en altas dosis (promedio 41 mg).

Calidad de evidencia: muy baja.

Mejoría descripta: no se encontró beneficio sostenido<sup>50</sup>.

Perfil de seguridad: bajo.

Recomendación: débil en contra de su indicación.

33. Intervención: Estimulación eléctrica nerviosa transcutánea. Estimulación de alta y baja frecuencia.

Calidad de evidencia: moderada.

Mejoría descripta: beneficios modestos en VAS y MPQ<sup>51</sup>.

Especificaciones: debe ser realizado por profesionales capacitados. Al no existir un consenso sobre la metodología óptima, el esquema debe ajustarse a la respuesta del paciente. No reemplaza a las recomendaciones anteriores.

Perfil de seguridad: bueno,

Aceptabilidad por parte del paciente: baja,

Recomendación: débil a favor de su indicación.

34. Intervención: Estimulación transcraneal directa (tDCS)

Calidad de evidencia: baja.

Mejoría descripta: beneficios moderados en VAS, sin evidencia de beneficio en otras medidas de dolor, ansiedad asociada a dolor o en calidad de vida<sup>52</sup>.

Perfil de seguridad: probablemente bueno.

Recomendación: débil en contra de su indicación hasta que se disponga de evidencia de mejor calidad metodológica.

### Tratamiento del paciente con diplopía, oscilopsia y ataxia

35. Intervención: Fampridina 20 mg/d en oftalmoplejía internuclear.

Calidad de evidencia: moderada.

Mejoría descripta: mejoría modesta en velocidad pico y en amplitud de primer paso en el índice de desconjugación vertical.

Especificaciones: considerar si el paciente tiene trastorno de la marcha, donde su recomendación es fuerte<sup>53</sup>.

Perfil de seguridad: aceptable, efecto adverso frecuente mareos, sin efectos adversos serios.

Aceptabilidad por parte del paciente: aceptable.

Recomendación: débil a favor de su indicación.

36. Intervención: Fármacos para nistagmo pendular adquirido. Baclofeno, gabapentina: 1200 mg/d memantine: 40-60 mg/d.

Calidad de evidencia: baja.

Mejoría descripta: beneficio modesto de gabapentina y memantine en la medición de agudeza visual monocular, oscilopsia a distancia (no con mirada cercana), velocidad y amplitud del nistagmo<sup>54,55</sup>.

Perfil de seguridad: bueno.

Aceptabilidad por parte del paciente: aceptable.

Recomendación: débil a favor de la indicación de gabapentina y memantine.

37. Intervención: Fármacos para ataxia: isoniazida, piridoxina, baclofeno.

Calidad de evidencia: baja.

Mejoría descripta: ausencia de beneficio en ataxia<sup>56</sup>.

Perfil de seguridad: aceptable.

Recomendación: débil en contra de su indicación.

38. Intervención: Neurorehabilitación: entrenamiento de equilibrio, estabilización lumbar, entrenamiento orientado a tareas, ejercicios de balance y movimiento ocular (BEEMS).

Calidad de evidencia: moderada y baja.

Mejoría descripta: mejoría modesta medida por las escalas BBS, ICARS, FRT, 2MWT, SOT, CDP-SOT, DHI<sup>56-58</sup>.

Perfil de seguridad: bueno.

Aceptabilidad por parte del paciente: óptima.

Recomendación: débil a favor de su indicación.

### Tratamiento del paciente con disfunción vesical

39. Intervención: Alfabloqueantes. Tamsulosina 0,4 mg/d.

Calidad de evidencia: baja.

Mejoría descripta: moderada mejoría de síntomas urinarios<sup>58,59</sup>.

Especificaciones: indicación consensuada con especialista en urología.

Perfil de seguridad: bueno.

Aceptabilidad por parte del paciente: muy baja

Recomendación: débil a favor de su indicación.

40. Intervención: Antimuscarínicos (oxibutinina 5 mg/12 h, solifenacina 10 mg/d, darifenacina 7,5-15 mg/d).

Calidad de evidencia: moderada.

Mejoría descripta: para oxibutinina, moderada mejoría de síntomas vesicales y escalas de calidad de vida en comparación con la estimulación de nervio tibial a los 3 meses en pacientes con vejiga hiperactiva. Para solifenacina, moderada mejoría en la capacidad máxima cistométrica, mejoría en volumen vesical, percepción del paciente y en escalas de calidad de vida. Si bien no hay ensayos clínicos publicados acerca del beneficio de la darifenacina en pacientes con EM, estudios de moderada calidad han demostrado que presenta un perfil de eficacia similar al de la oxibutinina, con una menor tasa de alteraciones cognitivas.

Especificaciones: beneficio en pacientes con hiperactividad neurogénica del detrusor por EM o daño medular. Si el paciente presenta síntomas cognitivos asociados, preferir solifenacina o darifenacina<sup>60-62</sup>.

Perfil de seguridad: aceptable para oxibutinina por efectos adversos leves frecuentes, buena para solifenacina.

Aceptabilidad por parte del paciente: aceptable.

Recomendación: débil a favor de su indicación.

41. Intervención: OnabotulinumtoxinA 100 U inyectado en músculo detrusor en 20 puntos, evitando el triángulo, bajo control cistoscópico.

Calidad de evidencia: alta.

Mejoría descrita: alta tasa de respuesta en eventos de incontinencia urinaria, con mejora en escalas de calidad de vida<sup>63</sup>.

Especificaciones: indicación consensuada con especialista en urología. En pacientes con EM no cateterizados y con evidencia de hiperactividad del detrusor.

Perfil de seguridad: aceptable. Frecuentes efectos adversos no serios.

Aceptabilidad por parte del paciente: baja.

Recomendación: fuerte a favor de su indicación.

42. Intervención: Estimulación de piso pélvico. Los ejercicios se utilizan generalmente para tratar la incontinencia de esfuerzo mediante el fortalecimiento del suelo pélvico.

Calidad de evidencia: alta y moderada.

Mejoría descrita: mejoría moderada en síntomas urinarios.

Especificaciones: solo es eficaz en pacientes con vías neurales intactas de los músculos del suelo pélvico. Los ejercicios pueden ser enseñados con o sin biorretroalimentación. Indicación consensuada con especialista en urología<sup>63-65</sup>.

Perfil de seguridad: bueno.

Aceptabilidad por parte del paciente: buena.

Recomendación: débil a favor de su indicación.

43. Intervención: Cateterismo (intermitente o permanente).

Calidad de evidencia: baja.

Mejoría descrita: moderada en mejorar escalas de calidad de vida, relacionado a disminución del residuo posmiccional, reducción de la frecuencia miccional, urgencia e incontinencia. Se encontró además un importante grado de satisfacción por parte de los pacientes con el uso de cateterismo intermitente, debido a la mejora del bienestar general en el hogar, mejoría de la vida social y la capacidad de conservar el trabajo<sup>65,66</sup>.

Especificaciones: indicación consensuada con especialista en urología.

Perfil de seguridad: moderado.

Aceptabilidad por parte del paciente: baja.

Recomendación: débil a favor de su indicación.

44. Intervención: Neuromodulación. Neuromodulación sacra (SNM) y la estimulación percutánea del nervio tibial (PTNS).

Calidad de evidencia: baja.

Mejoría descrita: moderada en disminuir la gravedad de los síntomas de vejiga hiperactiva relacionados con la EM y mejorar la calidad de vida<sup>67,68</sup>.

Especificaciones: indicación consensuada con especialista en urología.

Perfil de seguridad: aceptable, dolor como efecto adverso frecuente, sin desarrollo de efectos adversos serios.

Aceptabilidad por parte del paciente: muy baja para SNM y aceptable para PTNS.

Recomendación: débil a favor de su indicación.

## Tratamiento del paciente con disfunciones sexuales

45. Intervención: Terapia farmacológica. Sildenafil 25-100 mg/dosis ajustable a respuesta, onabotulinumtoxinA 100 U inyectado en músculo detrusor en 20 puntos, evitando el trigono, bajo control cistoscópico.

Calidad de evidencia: baja y muy baja.

Mejoría descrita: en mujeres sildenafil y toxina botulínica: mejoría variable en dominios de lubricación, sensación, capacidad de orgasmo, libido y satisfacción. Sildenafil en varones: mejoría moderada medida por *International Index of Erectile Function*, *Sexual Encounter Profile* y en *Global Assessment Question*<sup>69,70</sup>.

Especificaciones: indicación consensuada con especialista en urología.

Perfil de seguridad: aceptable.

Aceptabilidad por parte del paciente: baja.

Recomendación: débil a favor de su indicación.

46. Intervención: Terapia sexual. Terapia cognitivo-conductual, asesoramiento profesional, terapia psicosexual, terapia de grupo. Sesiones de frecuencia y duración variables.

Calidad de evidencia: baja.

Mejoría descrita: mejoría moderada en escala FSFI, libido, excitación sexual, lubricación, satisfacción, función sexual y calidad de vida en mujeres con EM sexualmente activas con disfunción o molestias vinculadas a las relaciones sexuales<sup>70,71</sup>.

Perfil de seguridad: bueno.

Aceptabilidad por parte del paciente: buena.

Recomendación: débil a favor de su indicación.

47. Intervención: Ejercicios de piso pélvico en regímenes variables de frecuencia y duración (combinado con estimulación intravaginal, estimulación transcutánea del nervio tibial).

Calidad de evidencia: moderada y baja.

Mejoría descrita: mejorías variables en todos los dominios de la disfunción sexual<sup>70,72</sup>.

Especificaciones: indicación consensuada con especialista en urología.

Perfil de seguridad: bueno.

Aceptabilidad por parte del paciente: buena.

Recomendación: débil a favor de su indicación.

48. Intervención: Yoga 8 sesiones de 60-90 min por 3 meses, con ejercicios basados en los principios de Hatayoga, Pranayama y Rajayoga; y mindfulness.

Calidad de evidencia: baja para yoga, muy baja para mindfulness.

Mejoría descrita: para yoga, modesta en subescala de satisfacción sexual en escalas de calidad de vida, para mindfulness ausencia de beneficio demostrable<sup>70</sup>.

Perfil de seguridad: bueno.

Aceptabilidad por parte del paciente: óptima.

Recomendación para su indicación: débil a favor de la indicación de yoga, débil en contra de la indicación de mindfulness.

49. Intervención: Dispositivos de estimulación vaginal, dispositivos de succión clitoriana, dispositivos vibratorios.

Calidad de evidencia: baja.

Mejoría descrita: moderada en escalas de satisfacción sexual, libido, excitación, lubricación y orgasmo, y reducción del estrés sexual<sup>70</sup>.

Perfil de seguridad: bueno.

Aceptabilidad por parte del paciente: buena.

Recomendación para su indicación: débil a favor de su indicación.

## Tratamiento de los trastornos cognitivos y conductuales

50. Intervención: Tratamiento farmacológico de trastorno de memoria. donepecilo, rivastigmina, memantina, amantadina o anfetaminas

Calidad de evidencia: moderada.

Mejoría descrita: ausencia de beneficio demostrable<sup>72,73</sup>.

Perfil de seguridad: aceptable.

Recomendación para su indicación: débil en contra de su indicación.

51. Intervención: Fampridina 10-20 mg/d para trastorno de memoria.

Calidad de evidencia: alta.

Mejoría descrita: modesta mejoría en velocidad de procesamiento medido por la prueba dígito-símbolo<sup>10,72,73</sup>.

Perfil de seguridad: bueno.

Aceptabilidad por parte del paciente: aceptable.

Recomendación para su indicación: débil a favor de su indicación. Considerar su uso si el paciente presenta trastorno asociado de la marcha, donde su indicación es fuerte.

52. Intervención: Estimulación cognitiva, técnicas compensatorias y restaurativas con frecuencia semanal durante 5-12 semanas incluye programas computarizados como el RehaCom, y mostrando la Técnica modificada de la Memoria de la Historia.

Calidad de evidencia: alta y moderada.

Mejoría descrita: mejoría modesta en medidas objetivas, así como también medidas de autorreporte cognitivo y calidad de vida relacionada con la salud<sup>74-78</sup>.

Perfil de seguridad: bueno.

Aceptabilidad por parte del paciente: óptima.

Recomendación para su indicación: débil a favor de su indicación.

53. Intervención: Psicoterapia y tratamiento farmacológico para sintomatología depresiva y ansiosa (paroxetina,

sertralina, desipramina, dosis a criterio del especialista tratante).

Calidad de evidencia: alta.

Mejoría descrita: mejoría variable en Inventario de Depresión de Beck, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión, Escala de Depresión de Hamilton<sup>78,79</sup>.

Especificaciones: se recomienda evaluación por especialistas en el área de salud mental previo a la indicación.

Perfil de seguridad: aceptable.

Aceptabilidad por parte del paciente: aceptable.

Recomendación para su indicación: fuerte a favor de su indicación.

54. Intervención: Terapias modificadoras de la enfermedad para síntomas cognitivos

Calidad de evidencia: alta y moderada.

Mejoría descrita: beneficio modesto en diversas escalas, aunque predominantemente en velocidad de procesamiento. No hay evidencia de que una terapia será superior a otra con relación a su efecto sobre la actividad de la enfermedad<sup>80</sup>.

Especificaciones: si bien se ha demostrado beneficio sobre las TME sobre algunos dominios cognitivos en pacientes con EM, no se recomienda utilizar estas terapias solamente para tratar síntomas cognitivos, o la cognición como variable para elegir una terapia sobre la otra.

Perfil de seguridad: variable.

Aceptabilidad por parte del paciente: variable.

Recomendación para su indicación: recomendación débil a favor de su indicación, solamente en el caso de que el paciente tenga indicación de recibir terapias modificadoras de la enfermedad.

## Conclusiones

El tratamiento sintomático de la EM representa un desafío continuo debido a la complejidad de la enfermedad y la gran variedad de manifestaciones clínicas que pueden presentar los pacientes. Es de gran importancia interrogar sobre síntomas no reportados espontáneamente por los pacientes desde etapas tempranas de la enfermedad con el objetivo de aminorar su impacto. La individualización de las terapias farmacológicas y no farmacológicas disponibles para su abordaje resulta imprescindible a fin de mejorar la funcionalidad y preservar la calidad de vida de los pacientes. Esta guía ofrece al neurólogo que participa en el tratamiento de pacientes con EM útiles y valiosas recomendaciones basadas en la evidencia actual.

## Financiación

La presente guía no contó con financiación ni apoyo externo.

## Conflicto de intereses

AGB ha recibido honorarios y becas por asesoramiento, capacitación e investigación por parte de Novartis, Biogen, Merck, Sanofi, Roche, Teva, BMS, Gador y Synthron - Bagó. ECC ha

recibido retribución económica por el desarrollo de actividades educativas, científicas, asesoría, ensayos clínicos y/o becas de viajes a congresos de las siguientes compañías farmacéuticas: Biogen, Bayer, Genzyme, Merck, Novartis, Raffo (área eculizumab), Teva y Roche. Además, ha recibido apoyo económico para investigación de LACTRIMS, The Guthy-Jackson Charitable Foundation y Harvard Medical School (Clinical Research Program). MCY ha recibido honorarios por presentaciones educativas y/o ayuda para asistencia a congresos por parte de Merck-Serono Argentina, Biogen, Teva, Sanofi-Genzyme, Bayer Inc, Novartis Argentina y Roche Argentina. JIR ha recibido honorarios en concepto de disertaciones por parte de Novartis, Biogen, Merck, Bayer, Roche, Sanofi, Genzyme. Ha recibido grants irrestrictos para investigación por parte de Merck, Novartis, Sanofi, Genzyme, Roche y Biogen. AT ha recibido becas educativas, becas profesionales para viajes / alojamiento, honorarios médicos por desarrollar presentaciones educativas y/o por participar en Advisory Boards para Merck, Roche, Novartis, Raffo, Synthron-Bagó, TEVA, Biogen, Genzyme Corp. VS ha colaborado en asesorías, recibido grants de investigación, becas de viajes a congresos y honorarios por asesoría y como disertante de parte de Bago, Bayer, Biogen, Biosidus, Gador, Genzyme, Janssen, Merck, Novartis, Raffo, Teva y Tuteur. PAL ha recibido retribución económica por el desarrollo de actividades educativas, científicas y becas de viajes a Congresos de las siguientes compañías farmacéuticas: Biogen, Merck, Novartis, Sanofi-Genzyme, Roche, Raffo LP: Merck, Genzyme, Novartis, Roche, Biogen. Honorarios por advisory Board, actividades académicas, viajes a congresos. CP ha recibido honorarios para el desarrollo de actividades educativas, investigación y becas para congresos de Biogen, Merck, Novartis, Genzyme, Biosidus, Tuteur, Gador y Roche. DT ha recibido honorarios para desarrollar charlas educacionales y gastos de viaje para congresos de Biogen-Idex Argentina y Chile, Merck-Serono Argentina, Novartis Argentina, Roche Argentina, Sanofi-Genzyme Argentina, Teva y Tuteur Argentina. SC: Roche. El resto de los autores no declara conflictos de intereses.

## Agradecimientos

A los Dres. Marcela Fiol, Miguel Jacobo, Ramiro Linares (revisores externos), Lic. Johanna Bauer (EMA), Sra. Susana Giachello (ALCEM).

## BIBLIOGRAFÍA

- Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - A review. *Eur J Neurol.* 2019;26:27-40.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83:278-86.
- Sorensen PS, Giovannoni G, Montalban X, Thalheim C, Zaratin P, Comi G. The Multiple Sclerosis Care Unit. *Mult Scler.* 2019;25:627.
- Toosy A, Ciccarelli O, Thompson A. Symptomatic treatment and management of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol.* 2014;122:513-62.
- Barboza A, Romano M. Propuesta para la unificación de criterios metodológicos en la elaboración de guías de práctica clínica de la Sociedad Neurológica Argentina. *Neurología Argentina.* 2010;35-41, [http://dx.doi.org/10.1016/s0325-0938\(10\)70007-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0325-0938(10)70007-6).
- Balslem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:401-6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ.* 2010;E839-42, <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.090449>.
- Hasdeu S, Álvarez J, Torales S. Regulación, evaluación y uso racional de tecnologías sanitarias: el caso de los derivados de cannabis medicinal. *Rev Argent Salud Publica.* 2019;10:29-33.
- Shi J, Wu X, Chen Y. Study on dalfampridine in the treatment of multiple sclerosis mobility disability: A meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14, e0222288.
- Zhang E, Tian X, Li R, Chen C, Li M, Ma L, et al. Dalfampridine in the treatment of multiple sclerosis: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:87.
- Valet M, Quoilin M, Lejeune T, Stoquart G, Van Pesch V, El Sankari S, et al. Effects of fampridine in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs.* 2019;33:1087-99.
- Lecat M, Decavel P, Magnin E, Lucas B, Gremeaux V, Sagawa Y. Multiple sclerosis and clinical gait analysis before and after fampridine: A systematic review. *Eur Neurol.* 2017;78:272-86.
- Pearson M, Dieberg G, Smart N. Exercise as a therapy for improvement of walking ability in adults with multiple sclerosis: A meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96:1339-48.e7.
- Sandhoff BM, Jones CD, Baird JF, Motl RW. Systematic review on exercise training as a neuroplasticity-inducing behavior in multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair.* 2020;34:575-88.
- Snook EM, Motl RW. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair.* 2009;23:108-16.
- Sánchez-Lastra MA, Martínez-Aldao D, Molina AJ, Ayán C. Pilates for people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;28:199-212.
- Duff WRD, Andrushko JW, Renshaw DW, Chilibeck PD, Farthing JP, Danielson J, et al. Impact of pilates exercise in multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Int J MS Care.* 2018;20:92.
- Amedoro A, Berardi A, Conte A, Pelosin E, Valente D, Maggi G, et al. The effect of aquatic physical therapy on patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;41:102022.
- Corvillo I, Varela E, Armijo F, Alvarez-Badillo A, Armijo O, Maraver F. Efficacy of aquatic therapy for multiple sclerosis: A systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2017;53:944-52.
- Campbell E, Coulter EH, Paul L. High intensity interval training for people with multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;24:55-63.
- Amatya B, Khan F, la Mantia L, Demetrios M, Wade DT. Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. CD009974.
- Barrett CL, Mann GE, Taylor PN, Strike P. A randomized trial to investigate the effects of functional electrical stimulation and therapeutic exercise on walking performance for people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009;15:493-504.
- Campbell E, Coulter EH, Mattison PG, Miller L, McFadyen A, Paul L. Physiotherapy rehabilitation for people with progressive multiple sclerosis: A systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016;97:141-51.e3.
- Arntzen EC, Straume B, Odeh F, Feys P, Normann B. Group-based, individualized, comprehensive core stability

- and balance intervention provides immediate and long-term improvements in walking in individuals with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Physiother Res Int*. 2020;25:e1798.
25. Androwis GJ, Sandroff BM, Niewrzol P, Fakhoury F, Wylie GR, Yue G, et al. A pilot randomized controlled trial of robotic exoskeleton-assisted exercise rehabilitation in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;51:102936.
  26. Filipi ML, Patricia Leuschen M, Huisinga J, Schmaderer L, Vogel J, Kucera D, et al. Impact of resistance training on balance and gait in multiple sclerosis. *Int J MS Care*. 2010;6–12, <http://dx.doi.org/10.7224/1537-2073-12.1.6>.
  27. Cramer H, Lauche R, Azizi H, Dobos G, Langhorst J. Yoga for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014:e112414, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0112414>.
  28. Chanpimol S, Benson K, Maloni H, Conroy S, Wallin M. Acceptability and outcomes of an individualized exergaming telePT program for veterans with multiple sclerosis: A pilot study. *Arch Physiother*. 2020;10:18.
  29. Fjeldstad-Pardo C, Thiessen A, Pardo G. Telerehabilitation in multiple sclerosis: Results of a randomized feasibility and efficacy pilot study. *Int J Telerehabil*. 2018;10:55–64.
  30. Nourbakhsh B, Revirajan N, Morris B, Cordano C, Creasman J, Manguinao M, et al. Safety and efficacy of amantadine, modafinil, and methylphenidate for fatigue in multiple sclerosis: A randomised, placebo-controlled, crossover, double-blind trial. *Lancet Neurol*. 2021;20:38–48.
  31. Shangyan H, Kuiqing L, Yumin X, Jie C, Weixiong L. Meta-analysis of the efficacy of modafinil versus placebo in the treatment of multiple sclerosis fatigue. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;19:85–9.
  32. Yang T-T, Wang L, Deng X-Y, Yu G. Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2017;380:256–61.
  33. Miller P, Soundy A. The pharmacological and non-pharmacological interventions for the management of fatigue related multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2017;381:41–54.
  34. Perez DQ, Espiritu AI, Jamora RDG. Efficacy and safety of amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurodegener Dis Manag*. 2020;10:383–95.
  35. Cameron MH, McMillan G. Methylphenidate is likely less effective than placebo for improving imbalance, walking, and fatigue in people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23:1799–801.
  36. Ehde DM, Kraft FH, Chwastiak L, Sullivan MD, Gibbons LE, Bombardier CH, et al. Efficacy of paroxetine in treating major depressive disorder in persons with multiple sclerosis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30:40–8.
  37. Ledinek AH, Sajko MC, Rot U. Evaluating the effects of amantadin, modafinil and acetyl-L-carnitine on fatigue in multiple sclerosis—Result of a pilot randomized, blind study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115 Suppl 1:S86–9.
  38. Gaede G, Tiede M, Lorenz I, Brandt AU, Pfueller C, Dörr J, et al. Safety and preliminary efficacy of deep transcranial magnetic stimulation in MS-related fatigue. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018;5:e423.
  39. Moss-Morris R, Harrison AM, Safari R, Norton S, van der Linden ML, Picariello F, et al. Which behavioural and exercise interventions targeting fatigue show the most promise in multiple sclerosis? A systematic review with narrative synthesis and meta-analysis. *Behav Res Ther*. 2021;137:103464.
  40. Byrnes KL, Whillier S. Effects of nonpharmaceutical treatments on symptom management in adults with mild or moderate multiple sclerosis: A meta-analysis. *J Manipulative Physiol Ther*. 2019;514–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2018.12.010>.
  41. Zielińska-Nowak E, Włodarczyk L, Kostka J, Miller E. New strategies for rehabilitation and pharmacological treatment of fatigue syndrome in multiple sclerosis. *J Clin Med Res*. 2020;9, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9113592>.
  42. Fu X, Wang Y, Wang C, Wu H, Li J, Li M, et al. A mixed treatment comparison on efficacy and safety of treatments for spasticity caused by multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2018;32:713–21.
  43. Beard S, Hunn A, Wight J. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: A systematic review. *Health Technol Assess*. 2003;7(iii):1–111, ix– x.
  44. Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, Hartung H-P, Soelberg Sørensen P, Thompson AJ, et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper. *Mult Scler*. 2016;22:1386–96.
  45. Ben Smail D, Peskine A, Roche N, Mailhan L, Thiébaud I-B, Bussel B. Intrathecal baclofen for treatment of spasticity of multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2006;12:101–3.
  46. Etoom M, Khraiweh Y, Lena F, Hawamdeh M, Hawamdeh Z, Centonze D, et al. Effectiveness of physiotherapy interventions on spasticity in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2018;97:793–807.
  47. Vollmer TL, Robinson MJ, Risser RC, Malcolm SK. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine for the treatment of pain in patients with multiple sclerosis. *Pain Pract*. 2014;14:732–44.
  48. Falah M, Madsen C, Holbech JV, Sindrup SH. A randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in central pain in multiple sclerosis. *Eur J Pain*. 2012;16:860–9.
  49. About T, Schuster NM. Pain management in multiple sclerosis: A review of available treatment options. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21:62.
  50. Kalman S, Osterberg A, Sørensen J, Boivie J, Bertler A. Morphine responsiveness in a group of well-defined multiple sclerosis patients: A study with i.v. morphine. *Eur J Pain*. 2002;6:69–80.
  51. Sawant A, Dadurka K, Overend T, Kremenutzky M. Systematic review of efficacy of TENS for management of central pain in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4:219–27.
  52. Young J, Zoghi M, Khan F, Galea MP. The effect of transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis: Randomized controlled trial. *Pain Med*. 2020;21:3451–7.
  53. Kanhai KMS, Nij Bijvank JA, Wagenaar YL, Klaassen ES, Lim K, Bergheanu SC, et al. Treatment of internuclear ophthalmoparesis in multiple sclerosis with fampridine: A randomized double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *CNS Neurosci Ther*. 2019;25:697–703.
  54. Nerrant E, Abouaf L, Pollet-Villard F, Vie A-L, Vukusic S, Berthiller J, et al. Gabapentin and memantine for treatment of acquired pendular nystagmus: Effects on visual outcomes. *J Neuroophthalmol*. 2020;40:198–206.
  55. Starck M, Albrecht H, Pöllmann W, Dieterich M, Straube A. Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis: An examiner-blind cross-over treatment study of memantine and gabapentin. *J Neurol*. 2010;257:322–7.
  56. Mills RJ, Yap L, Young CA. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007. CD005029.
  57. Salcı Y, Fil A, Armutlu K, Yildiz FG, Kurne A, Aksoy S, et al. Effects of different exercise modalities on ataxia in multiple sclerosis patients: A randomized controlled study. *Disabil Rehabil*. 2017;39:2626–32.

58. Hebert JR, Corboy JR, Vollmer T, Forster JE, Schenkman M. Efficacy of Balance and Eye-Movement Exercises for Persons With Multiple Sclerosis (BEEMS). *Neurology*. 2018;90:e797–807.
59. Schneider MP, Tornic J, Sýkora R, Abo Youssef N, Mordasini L, Krhut J, et al. Alpha-blockers for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). *Neurourol Urodyn*. 2019;38:1482–91.
60. Zonić-Imamović M, Imamović S, Čičkušić A, Delalić A, Hodžić R, Imamović M. Effects of treating an overactive urinary bladder in patients with multiple sclerosis. *Acta Med Acad*. 2019;48:271–7, <http://dx.doi.org/10.5644/ama2006-124.267>.
61. Amarenco G, Sutory M, Zachoval R, Agarwal M, del Popolo G, Tretter R, et al. Solifenacin is effective and well tolerated in patients with neurogenic detrusor overactivity: Results from the double-blind, randomized, active- and placebo-controlled SONIC urodynamic study. *Neurourol Urodyn*. 2017;36:414–21.
62. Kay GG, Ebinger U. Preserving cognitive function for patients with overactive bladder: Evidence for a differential effect with darifenacin. *Int J Clin Pract*. 2008;62:1792–800.
63. Tullman M, Chartier-Kastler E, Kohan A, Keppenne V, Brucker BM, Egerdie B, et al. Low-dose on a botulinumtoxinA improves urinary symptoms in noncatheterizing patients with MS. *Neurology*. 2018;91:e657–65.
64. Fowler CJ, Panicker JN, Drake M, Harris C, Harrison SCW, Kirby M, et al. A consensus on the management of the bladder in multiple U.K. *Postgrad Med sclerosis J*. 2009;85:552–9.
65. Kajbafvala M, Ashnagar Z, Lucio A, Firoozeh F, Salehi R, Pashazadeh F, et al. Pelvic floor muscle training in multiple sclerosis patients with lower urinary tract dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;59:103559.
66. Tornic J, Sartori AM, Gajewski JB, Cox A, Schneider MP, Youssef NA, et al. Catheterization for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: A systematic review. A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). *Neurourol Urodyn*. 2018;37:2315–22.
67. Stoffel JT. Chronic urinary retention in multiple sclerosis patients: Physiology systematic review of urodynamic data, and recommendations for care. *Urol Clin North Am*. 2017;44:429–39.
68. Rahnama'i MS. Neuromodulation for functional bladder disorders in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020;26:1274–80.
69. Xiao Y, Wang J, Luo H. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012:CD009427.
70. Esteve-Ríos A, Garcia-Sanjuan S, Oliver-Roig A, Cabañero-Martínez MJ. Effectiveness of interventions aimed at improving the sexuality of women with multiple sclerosis: A systematic review. *Clin Rehabil*. 2020;34:438–49.
71. Pöttgen J, van de Vis W, van Nunen A, Rose A, Engelbrecht J, Pirard M, et al. Psychobehavioral treatment options for sexual dysfunction in multiple sclerosis: A systematic review. *Int J MS Care*. 2020;22:276–84.
72. Gopal A, Sydow R, Block V, Allen DD. Effectiveness of physical therapy in addressing sexual dysfunction in individuals with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J MS Care*. 2021;23:213–22.
73. Chen MH, Goverover Y, Genova HM, DeLuca J. Cognitive efficacy of pharmacologic treatments in multiple sclerosis: A systematic review. *CNS Drugs*. 2020;34:599–628.
74. Taylor LA, Mhizha-Murira JR, Smith L, Potter K-J, Wong D, Evangelou N, et al. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;10:CD008754.
75. Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: An overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD012732.
76. Chiaravalloti ND, Moore NB, Nikelshpur OM, DeLuca J. An RTC to treat learning impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2013;81:2066–72.
77. Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*. 2018;24:1665–80.
78. Mattioli F, Stampatori C, Bellomi F, Danni M, Compagnucci L, Uccelli A, et al. A RCT comparing specific intensive cognitive training to aspecific psychological intervention in RRMS: The SMICT Study. *Front Neurol*. 2014;5:278.
79. Fiest KM, Walker JR, Bernstein CN, Graff LA, Zarychanski R, Abou-Setta AM, et al. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;5:12–26.
80. Landmeyer NC, Bürkner P-C, Wiendl H, Ruck T, Hartung H-P, Holling H, et al. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology*. 2020;94:e2373–83.