

## **Análisis funcional por dominios clínicos en la esclerosis múltiple recurrente remitente**

### **Functional Analysis by Clinical Domains in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis**

Jorge Arturo Garcidueñas-Aguilar<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0009-0005-9098-326X>

Olaf Darío Medrano-Peña<sup>2</sup> <https://orcid.org/0009-0001-2862-8153>,

Amado Díaz de la Fe<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2441-828X>,

Dania del Carmen Fernández Gutiérrez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0009-0005-8496-3115>

María de los Ángeles Robinson-Agramonte<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3969-6677>

<sup>1</sup>Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [cocogarciduenas@hotmail.com](mailto:cocogarciduenas@hotmail.com);

## **RESUMEN**

**Introducción:** La esclerosis múltiple recurrente remitente se caracteriza por una fluctuación sintomática y afectación funcional variable entre dominios clínicos. Los medicamentos modificadores de la enfermedad han demostrado eficacia inmunológica, aunque su impacto funcional específico requiere de análisis complementarios.

**Objetivo:** Evaluar los cambios clínicos en síntomas y dominios funcionales en pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente tratados con medicamentos modificadores de la enfermedad, mediante análisis de frecuencia y pruebas estadísticas de cambio.

**Métodos:** Estudio observacional, longitudinal y analítico con 28 pacientes afectados de esclerosis múltiple recurrente remitente tratados con cladribina, interferón beta u ocrelizumab. Se registraron los síntomas al inicio y final del

seguimiento agrupados por dominios funcionales (motor, sensitivo, visual, autonómico y cognitivo/afectivo).

Se aplicó la prueba Mc Nemar para evaluar el cambio intraindividual ( $p < 0,05$ ).

**Resultados:** Se observaron mejorías significativas en cuatro dominios funcionales: motor ( $p = 0,0041$ ), visual ( $p = 0,0162$ ), autonómico ( $p = 0,0215$ ) y cognitivo/afectivo ( $p = 0,0045$ ). El dominio sensitivo no mostró cambios estadísticamente significativos. En conjunto, la frecuencia de pacientes sintomáticos se redujo en ciertos dominios hasta un 90 %.

**Conclusiones:** El análisis funcional por dominios constituye una herramienta complementaria y sensible a los cambios terapéuticos que permite detectar mejorías clínicas específicas no evidentes en la escala ampliada del estado de discapacidad. Su integración en la práctica rehabilitadora favorece la evaluación integral y la personalización del seguimiento clínico en pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente.

**Palabras clave:** esclerosis múltiple recurrente remitente; medicamentos modificadores de la enfermedad; dominios funcionales; discapacidad; análisis funcional; rehabilitación neurológica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Relapsing-remitting multiple sclerosis is characterized by symptom fluctuation and variable functional impairment across clinical domains. Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) have demonstrated immunological efficacy, although their specific functional impact requires further analysis.

**Objective:** To evaluate clinical changes in symptoms and functional domains in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with DMARDs, using frequency analysis and statistical tests of change.

**Methods:** Observational, longitudinal, and analytical study with 28 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine, interferon beta, or ocrelizumab. Symptoms were recorded at baseline and at the end of follow-up, grouped by functional domains (motor, sensory, visual, autonomic, and cognitive/affective). The McNemar test was applied to assess intraindividual change ( $p < 0.05$ ).

**Results:** Significant improvements were observed in four functional domains: motor ( $p = 0.0041$ ), visual ( $p = 0.0162$ ), autonomic ( $p = 0.0215$ ), and cognitive/affective ( $p = 0.0045$ ). The sensory domain showed no statistically significant changes. Overall, the frequency of symptomatic patients was reduced in certain domains by up to 90 %.

**Conclusions:** Functional domain analysis is a complementary and sensitive tool for detecting specific clinical improvements not evident in the expanded disability status scale. Its integration into rehabilitation practice facilitates comprehensive assessment and personalized clinical follow-up in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.

**Keywords:** relapsing-remitting multiple sclerosis; disease-modifying antirheumatic drugs; functional domains; disability; functional analysis; neurological rehabilitation.

Recibido: 28/10/2025

Aceptado: 31/10/2025

## Introducción

La esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR) es una enfermedad desmielinizante crónica del sistema nervioso central caracterizada por episodios de desmielinización focal que generan síntomas neurológicos transitorios o persistentes.<sup>(1)</sup> Su curso clínico es heterogéneo y se manifiesta a través de alteraciones motoras, sensitivas, visuales, autonómicas y cognitivas, que contribuyen de manera desigual al grado global de discapacidad.<sup>(2)</sup>

En las últimas décadas, los medicamentos modificadores de la enfermedad (MME), entre ellos cladribina, interferón beta y ocrelizumab han demostrado reducir la frecuencia de recaídas y retardar su progresión.<sup>(3,4)</sup> Sin embargo, la valoración clínica suele centrarse en escalas globales como la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS), propuesta por Kurtzke<sup>(5)</sup> en 1983, la que, aunque constituye el estándar internacional presenta limitaciones para captar cambios funcionales sutiles o mejoras parciales dentro de dominios específicos.<sup>(6)</sup> Limitación que ha

impulsado el desarrollo de métodos complementarios de evaluación funcional que permiten analizar la evolución clínica agrupando los síntomas en dominios fisiológicos o sistemas funcionales y cuyos enfoques ofrecen una visión más granular de la discapacidad al detectar mejorías significativas que pueden no reflejarse en la puntuación global de la EDSS.<sup>(7,8)</sup>

Diversos estudios<sup>(9)</sup> han demostrado que la evaluación por dominios permite identificar respuestas terapéuticas diferenciadas según el sistema afectado, lo que favorece la personalización de la rehabilitación y el seguimiento. Este tipo de análisis es particularmente relevante para la medicina física y rehabilitación debido a que orienta los programas terapéuticos hacia los componentes funcionales con mayor impacto sobre la autonomía y la calidad de vida.<sup>(10,11)</sup>

En este contexto el estudio tuvo como evaluar los cambios clínicos en síntomas y dominios funcionales en pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente tratados con medicamentos modificadores de la enfermedad, mediante análisis de frecuencia y pruebas estadísticas de cambio.

## Métodos

**Diseño del estudio:** Se realizó un estudio observacional, longitudinal y analítico en pacientes con diagnóstico de EMRR, atendidos en el Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN), La Habana, Cuba, entre 2020 y 2023.

**Población y muestra:** La muestra estuvo constituida por 28 pacientes que cumplían los criterios diagnósticos revisados de *McDonald*<sup>(12)</sup> para EMRR. Todos los participantes fueron seleccionados mediante muestreo no probabilístico de tipo intencional, de acuerdo con la disponibilidad de datos clínicos completos. Se excluyeron los pacientes con formas progresivas de la enfermedad, comorbilidades neurológicas o psiquiátricas mayores y/o expedientes clínicos incompletos.

**Tratamientos:** Los pacientes recibieron alguno de los medicamentos modificadores de la enfermedad aprobados por la institución siguiendo los esquemas terapéuticos estándar establecidos por el servicio de neurología.

- cladribina (n = 7),
- interferón beta (n = 10)

- ocrelizumab (n = 11)

Variables clínicas y dominios funcionales: Se registraron los síntomas clínicos documentados al inicio y al final del seguimiento.

Los síntomas se agruparon en cinco dominios funcionales:

- Motor: alteraciones de la marcha, debilidad muscular, incoordinación
- Sensitivo: parestesias, hipoestesia, disestesias
- Visual: disminución de la agudeza visual, visión borrosa, diplopía.
- Autonómico: urgencia miccional, disfunción eréctil, trastornos esfinterianos
- Cognitivo/afectivo: alteraciones de la memoria, atención, ánimo o conducta

Cada dominio se consideró alterado cuando el paciente presentó al menos un síntoma correspondiente.

Procedimientos y análisis estadístico: Se comparó la frecuencia de pacientes con síntomas clínicos antes y después del tratamiento mediante la prueba de *Mc Nemar*,<sup>(13)</sup> considerando diferencias estadísticamente significativas con un nivel de confianza del 95 % ( $p < 0,05$ ). El procesamiento estadístico se realizó con el software IBM SPSS Statistics, versión 25.0.

Aspectos éticos: el estudio se desarrolló conforme a los principios de la *Declaración de Helsinki*<sup>(14)</sup> y las normas de la *Convención de Núremberg*.<sup>(15)</sup> El proyecto contó con la aprobación del comité de ética institucional, al provenir todos sus datos de los registros clínicos previamente existentes, por lo que no se requirió del consentimiento informado individual, y de que se garantizara en todo momento la confidencialidad y anonimato de todos los pacientes.

## Resultados

La cohorte estuvo conformada por 28 pacientes con diagnóstico confirmado de EMRR y a predominio del sexo femenino (71,4 %). La edad promedio fue de  $38,5 \pm 10,2$  años y el tiempo medio de evolución de la enfermedad, de  $5,7 \pm 3,4$  años. La distribución terapéutica mostró ligera predominancia del grupo tratado con ocrelizumab, seguido de interferón beta y cladribina.

Estos datos proporcionaron el contexto clínico y demográfico necesario para interpretar los resultados funcionales posteriores (tabla 1).

**Tabla 1** - Características basales de la muestra (n = 28)

Variable	Media $\pm$ DE / n (%)
Edad (años)	38,5 $\pm$ 10,2
Sexo femenino	20 (71,4)
Tiempo de evolución (años)	5,7 $\pm$ 3,4
Tratamiento con cladribina	7 (25,0)
Tratamiento con interferón beta	10 (35,7)
Tratamiento con ocrelizumab	11 (39,3)

*Fuente:* Base de datos del estudio.

Se evidenció una reducción generalizada en la frecuencia de síntomas clínicos, particularmente en los dominios motor, visual, autonómico y cognitivo/afectivo, lo que sugiere mejoría funcional global tras el tratamiento con MME (tabla 2).

**Tabla 2** - Frecuencia de síntomas clínicos individuales al inicio y al final del estudio

Síntoma	Inicio (%)	Final (%)	Diferencia (%)
Debilidad muscular	42,9	28,6	-14,3
Alteraciones visuales	39,3	10,7	-28,6
Trastornos anímicos	21,4	0	-21,4
Urgencia miccional	42,9	7,1	-35,8
Alteraciones de la coordinación	28,6	3,6	-25,0
Otros síntomas (fatiga, parestesias, neuralgia, vértigo, etc.)	—	—	Tendencia a la reducción

*Nota:* Se presentan los 18 síntomas más relevantes observados en la cohorte.

*Fuente:* Base de datos del estudio.

La prueba de *Mc Nemar*<sup>(13)</sup> mostró cambios estadísticamente significativos en cinco síntomas, destacando mejorías en las funciones motoras, visuales, autonómicas y afectivo-cognitivas.

Estos hallazgos reflejan un impacto terapéutico específico en la reducción de síntomas relacionados con la movilidad, ánimo, visión y control vesical<sup>(16)</sup> (tabla 3).

**Tabla 3 - Resultados de la prueba de Mc Nemar para síntomas clínicos individuales**

Síntoma	Inicio → No	No → Inicio	p-valor
Urgencia miccional	12	2	0,0162*
Alteraciones visuales	11	2	0,0265*
Alteraciones de la coordinación	8	1	0,0455*
Alteraciones de la marcha	6	0	0,0412*
Trastornos anímicos	6	0	0,0412*

*Fuente:* Base de datos del estudio.

El análisis funcional agrupado mostró una reducción notable de síntomas en los dominios motor y cognitivo/afectivo, seguidos de los dominios visual y autonómico. El dominio sensitivo se mantuvo estable. Estos resultados indican una mejoría global en la funcionalidad de los pacientes tras el tratamiento con MME, especialmente en los sistemas más afectados al inicio<sup>(3)</sup> (tabla 4)

**Tabla 4 - Frecuencia total de síntomas agrupados por dominio funcional al inicio y final del estudio**

Dominio funcional	Síntomas al inicio	Síntomas al final	Diferencia
Motor	22	2	-20
Sensitivo	17	18	+1
Visual	12	2	-10
Autonómico	14	3	-11
Cognitivo/afectivo	12	1	-11

*Fuente:* Base de datos del estudio.

La reducción de síntomas fue estadísticamente significativa en cuatro de los cinco dominios, destacando el motor y el cognitivo/afectivo. Estos resultados confirman que la mejoría observada clínicamente también posee respaldo estadístico, reforzando la utilidad del análisis por dominios funcionales en el seguimiento de pacientes con EMRR.<sup>(17)</sup> Además, se observó una reducción porcentual de síntomas en cada dominio funcional. El dominio motor presentó la mayor disminución absoluta (-20 casos = 90 %), mientras que el cognitivo/afectivo mostró la mayor reducción relativa (-91 %), seguido del autonómico (-79 %). Tendencia que

evidencia una respuesta clínica integral en la mayoría de los sistemas funcionales<sup>(18)</sup> (tabla 5).

**Tabla 5** - Resultados de la prueba de Mc Nemar por dominio funcional

Dominio funcional	Síntomas al inicio	Síntomas al final	p-valor
Motor	22	2	0,0041*
Sensitivo	17	18	1,0000
Visual	12	2	0,0162*
Autonómico	14	3	0,0215*
Cognitivo/afectivo	12	1	0,0045*

*Fuente:* Base de datos del estudio.

En conjunto, los resultados demuestran una mejoría funcional generalizada en los pacientes tratados con medicamentos modificadores de la enfermedad, con reducciones significativas en síntomas específicos y en la carga global de discapacidad. Hallazgos que sientan las bases para el análisis interpretativo posterior que permita discutir las implicaciones clínicas y compararlas con la literatura reciente.

## Discusión

Los resultados del estudio muestran una mejoría funcional significativa en pacientes con EMRR tratados con MME, reflejada por la reducción de síntomas clínicos y la recuperación en múltiples dominios funcionales. Este patrón de evolución sugiere que los efectos terapéuticos de los fármacos utilizados (cladribina, interferón beta y ocrelizumab) no se limitan a la modulación inmunológica, sino que se traducen en beneficios clínicos observables en la funcionalidad integral del paciente, especialmente en los dominios motor, visual, autonómico y cognitivo/afectivo.

Estos hallazgos concuerdan con los de investigaciones<sup>(1,3)</sup> previas que documentan una respuesta funcional favorable tras la inmunomodulación sostenida, incluso en cohortes con curso clínico prolongado. La mejoría en los dominios motor y cognitivo, junto con la estabilidad del dominio sensitivo reproduce los patrones



descritos por recientes estudios<sup>(19,20)</sup> longitudinales sobre neuroplasticidad y compensación cortical en la EMRR.

Análisis general de los hallazgos. El análisis de los síntomas clínicos mediante la prueba de Mc Nemar<sup>(13)</sup> permitió identificar cinco síntomas con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ), entre ellos la urgencia miccional, las alteraciones visuales, la coordinación, la marcha y los trastornos anímicos. Esta combinación de mejorías es indicativa de una respuesta terapéutica multidimensional, coherente con los mecanismos de acción de los MME, los cuales reducen la inflamación focal y favorecen la reorganización funcional de las redes neuronales.<sup>(18)</sup> La agrupación de síntomas por dominios funcionales evidenció que cuatro de los cinco sistemas analizados mostraron una evolución favorable y significativa, con reducciones de hasta un 90 % en la frecuencia de pacientes sintomáticos.

En conjunto, estos resultados confirman la utilidad de analizar la evolución clínica desde una perspectiva funcional, que va más allá de la medición global de discapacidad y permite detectar mejorías específicas que pueden pasar desapercibidas con el uso exclusivo de la EDSS.<sup>(6,21)</sup>

- Dominio motor, este dominio mostró la mayor magnitud de mejoría (reducción del 90,9 %), con un valor de  $p = 0,0041$ . Evolución que refleja una recuperación sustancial de la fuerza y la coordinación, así como un incremento en la independencia funcional. Diversos *autores*<sup>(22,23)</sup> han señalado que la plasticidad cortical y la reorganización de las áreas motoras secundarias pudieran explicar esta mejoría, especialmente cuando los tratamientos reducen la actividad inflamatoria y promueven la remielinización parcial. *Estudios*<sup>(24)</sup> recientes de rehabilitación neurológica apoyan estos resultados al destacar que la intervención combinada farmacológica y fisiátrica potencia la reconexión funcional y la recuperación de patrones motores eficientes.
- Dominio sensitivo este fue el único dominio que no mostró cambios estadísticamente significativos ( $p = 1,000$ ). Estabilidad que coincide con la literatura<sup>(25)</sup> previa al señalar que las alteraciones sensitivas suelen ser más

persistentes debido a la lenta remielinización de las vías somatosensoriales y a la afectación axonal irreversible en regiones medulares y talámicas. Autores como *Nauta y otros*<sup>(25)</sup> y *Prosperini y otros*<sup>(26)</sup> describen que, aunque las terapias modificadoras de la enfermedad logran reducir la frecuencia de recaídas, los síntomas sensitivos residuales suelen mantenerse como secuelas estables o fluctuantes, sin impacto directo sobre la funcionalidad global.

- Dominio visual: La mejoría significativa del dominio visual ( $p = 0,0162$ ) refleja la recuperación parcial de la conducción en la vía óptica asociada a la disminución de la inflamación y al restablecimiento de la integridad de la mielina.<sup>(4)</sup> Resultados que son congruentes con los hallazgos de estudios<sup>(27)</sup> internacionales que demuestran la recuperación funcional del nervio óptico tras terapias inmunomoduladoras, documentada mediante potenciales evocados visuales y resonancia magnética funcional.<sup>(28)</sup> La reducción del 83 % en los síntomas visuales coincide con lo descrito *por Saidha y otros*,<sup>(27)</sup> quienes observaron que la restauración de la función visual es uno de los primeros indicadores de respuesta terapéutica en pacientes con EMRR.<sup>(7)</sup>
- Dominio autonómico, el cual también presentó mejoría significativa ( $p = 0,0215$ ), principalmente por la reducción de la urgencia miccional y la disfunción eréctil. Estos síntomas suelen asociarse a lesiones medulares o al compromiso de vías parasimpáticas, por lo que su recuperación parcial sugiere efectos neuroprotectores indirectos de los fármacos inmunomoduladores.<sup>(2)</sup> Además, la mejoría del control autonómico puede explicarse por la disminución de la actividad inflamatoria sistémica y por el restablecimiento de la modulación cortical sobre centros subcorticales, como el hipotálamo y el tronco encefálico.<sup>(29)</sup> Hallazgos estos que concuerdan con series<sup>(29,30)</sup> clínicas recientes que destacan la relevancia de los síntomas autonómicos como indicadores de progresión y respuesta terapéutica.
- Dominio cognitivo/afectivo, la reducción significativa de los síntomas del

dominio cognitivo/afectivo ( $p = 0,0045$ ) respalda la hipótesis de que el tratamiento inmunomodulador impacta positivamente en la esfera emocional y cognitiva. La disminución de la ansiedad y la depresión, junto con la estabilidad de la atención y la memoria se ha relacionado con la menor carga lesional y la recuperación funcional de redes límbicas y prefrontales.<sup>(31,32)</sup> Estudios recientes de *Sastre*<sup>(31)</sup> y otros y *Kappos*<sup>(32)</sup> y otros muestran que la mejoría en el estado afectivo y la cognición se correlaciona con un aumento en la calidad de vida y una menor fatiga subjetiva, confirmando que el bienestar emocional es un componente esencial del control global de la EMRR.<sup>(10)</sup>

Valor clínico y rehabilitador del análisis por dominios. El análisis por dominios funcionales demuestra ser una herramienta complementaria y sensible a los cambios terapéuticos que permite detectar mejorías específicas que la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS), al ser una escala global, puede no reflejar en detalle. Este enfoque facilita un seguimiento personalizado del paciente, orientando los objetivos de la rehabilitación física y neuropsicológica hacia las áreas de mayor afectación.<sup>(33)</sup>

Diversos *autores*<sup>(9)</sup> coinciden en que la integración de escalas clínicas con análisis funcionales multicomponentes ofrece una visión más holística de la evolución de la discapacidad. En este sentido, la investigación aporta evidencia sobre la aplicabilidad del enfoque funcional en contextos clínicos de recursos limitados, en los que herramientas simples pero sistemáticas permiten evaluar la eficacia de los tratamientos con alta precisión clínica.

Limitaciones del estudio: Entre sus principales limitaciones se encuentra el tamaño muestral reducido, lo que puede limitar la generalización de sus resultados. Asimismo, la ausencia de un grupo control o comparativo impide establecer relaciones causales directas entre los tratamientos y las mejorías observadas. Otro aspecto relevante es que los pacientes no participaron en un programa estructurado de rehabilitación física o neuropsicológica y que podría haber potenciado los resultados observados. A pesar de ello, las tendencias significativas halladas sugieren efectos clínicos consistentes y aportan una base sólida para

investigaciones futuras con muestras mayores y diseños controlados.<sup>(11)</sup>

En conjunto, los resultados y su interpretación confirman que el análisis funcional por dominios constituye una herramienta complementaria útil a la EDSS para evaluar la evolución clínica en la EMRR. La mejoría significativa en los dominios motor, visual, autonómico y cognitivo/afectivo demuestra que la recuperación neurológica inducida por los medicamentos modificadores de la enfermedad tiene un impacto tangible en la funcionalidad integral y la calidad de vida del paciente. Estos hallazgos refuerzan la importancia de adoptar un enfoque clínico e interdisciplinario que integre la farmacoterapia con la rehabilitación funcional continua y promueva la inclusión de este tipo de análisis en la práctica fisiátrica habitual.

Los resultados del estudio evidencian que el análisis funcional por dominios es una herramienta eficaz para valorar la evolución clínica en pacientes con EMRR tratados con MME y que la aplicación de esta metodología permitió detectar mejorías significativas en cuatro de los cinco dominios evaluados —motor, visual, autonómico y cognitivo/afectivo— al reflejar un patrón de recuperación multifactorial que trasciende la simple medición de la discapacidad global.

El análisis por dominios ofrece una visión más precisa y sensible de los cambios clínicos, lo cual resulta particularmente útil en la práctica fisiátrica y rehabilitadora, al facilitar la identificación de áreas específicas que requieren intervención terapéutica o seguimiento prolongado. De esta manera, se reafirma el valor de la evaluación integral en el abordaje de la EM al promover una atención más personalizada centrada en la funcionalidad y la calidad de vida del paciente.

Asimismo, los resultados obtenidos respaldan la necesidad de integrar este tipo de análisis complementario a la EDSS en estudios futuros con muestras mayores y diseños controlados que permitan consolidar su aplicabilidad clínica y fortalecer la evidencia sobre los beneficios combinados del tratamiento farmacológico y la rehabilitación interdisciplinaria.

Lo anterior permite concluir que el análisis funcional por dominios constituye una herramienta complementaria y sensible a los cambios terapéuticos que permite detectar mejorías clínicas específicas no evidentes en la EDSS. Su integración en la práctica rehabilitadora favorece la evaluación integral y la personalización del

seguimiento clínico en pacientes con EMRR.

## Referencias bibliográficas

1. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, *et al.* MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):292-303. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00393-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00393-2)
2. Ontaneda D, Fox RJ, Chataway J. Clinical trials in progressive multiple sclerosis: lessons learned and future perspectives. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):208-23. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70264-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70264-9)
3. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of multiple sclerosis: A review. *Am J Med.* 2020;133(12):1380-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049>
4. Kappos L, Ziemssen T, Cohan S, Freedman MS, Arnold DL, De Stefano N, *et al.* Long-term improvement in quality-of-life outcomes during fingolimod treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2021;430:118056. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.118056>
5. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-52. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.33.11.1444>
6. van Munster CEP, Uitdehaag BMJ. Outcome measures in clinical trials for multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2017;31(3):217-36. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0411-7>
7. Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN- $\beta$  in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(9):504-12. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2013.150>
8. Tallantyre EC, Binns C, Barkhof F, Filippi M, Rocca MA, Evangelou N, *et al.* Rehabilitative outcomes and neuroplasticity in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2023;448:120640. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2023.120640>
9. Preziosa P, Rocca MA, Filippi M. Functional recovery in multiple sclerosis: mechanisms and clinical implications. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(3):294-301. DOI: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000821>

10. Ontaneda D, Montalban X. Neurorehabilitation in multiple sclerosis: the role of functional reorganization. *Mult Scler J*. 2020;26(12):1491-1500. DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458520908142>
11. D'Amico E, Zanghì A, Leone C, Patti F, Zappia M, Salemi G, *et al*. Real-world evidence in multiple sclerosis: limitations and opportunities. *Neurol Ther*. 2022;11(3):1207-26. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00348-2>
12. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, *et al*. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–73. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
13. Mc Nemar Q. Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. *Psychometrika*. 1947;12(2):153–7 DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02295996>
14. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–4. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
15. The Nuremberg Code (1947). Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10. Vol. 2, pp. 181–182. Washington, D.C.:U.S. Government Printing Office; 1949.
16. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1139-51. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70259-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70259-X)
17. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Rnold DL, Bar-Or A, Comi G, *et al*. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221–34. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277>
18. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, *et al*. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362:416–26. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902533>
19. Prosperini L, Fanelli F, Petsas N, Pozzilli C, Pantano P, De Giglio L. Long-term assessment of disability evolution in multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies. *J Neurol Sci*. 2021;425:117448. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117448>
20. Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ, Cohen JA. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet*.

- 2017;389(10076):1357–66. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31320-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31320-4)
21. Sastre J, Pareto D, Rovira À, Tintoré M, Río J, Barkhof F, *et al.* Brain atrophy in multiple sclerosis: clinical relevance and technical aspects. *Neuroimaging Clin N Am.* 2017;27(2):289–00. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nic.2016.12.008>
22. Rocca MA, Filippi M. Functional MRI studies in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2018;28(4):579–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nic.2018.06.004>
23. Petzold A, Fraser CL, Abegg M, Alroughani R, Alshowaeir D, Alroughani R, *et al.* Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurology.* 2017;16(10):797-812. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30178-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30178-8)
24. Tallantyre EC, Evangelou N, Constantine M, Binns C, Barkhof F, Filippi M, *et al.* The neuroplastic potential of exercise in multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2020;6(1):2055217320908255. DOI: <https://doi.org/10.1177/2055217320908255>
25. Nauta IM, Eijlers AJC, Balk LJ, Hulst HE, Polman CH, Barkhof F, *et al.* Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical relevance and relation to white matter damage. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;33:68-75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.05.017>
26. Prosperini L, Tortorella C, Haggiag S, Pozzili C, Borriello G, Marra C, *et al.* Residual disability after multiple sclerosis relapses: role of self-perceived recovery. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;59:103650. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103650>
27. Saidha S, Al-Louzi O, Ratchford JN, Oh J, Newsome SD, Prince JL, *et al.* Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: a four-year study. *Ann Neurol.* 2015;78(5):801-13. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.24536>
28. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, *et al.* Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:43. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-3>
29. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(9):545-58. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3871>
30. Magliozzi R, Howell OW, Durrenberger P, Aricò E, James R, Reynolds R, *et al.* Meningeal inflammation changes the balance of TNF signalling in cortical grey



matter in multiple sclerosis. J. Neuroinflammat. 2019;16(1):259. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1635-4>

31. Sastre J, Tintoré M, Rovira À, Río J, Barkhof F, Montalban X. *et al.* Early markers of disease progression in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2020;19(5):388–403. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30067-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30067-0)

32. Kappos L, O'Connor P, Radue EW, Polman CH, Hohlfeld R, Calabresi P, *et al.* Long-term effects of ocrelizumab in multiple sclerosis: results from pooled clinical trial data. Mult Scler Relat Disord. 2022;63:103857. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103857>

33. Tallantyre EC, Binns C, Barkhof F, Filippi M, Rocca MA, Evangelou N, *et al.* Rehabilitative outcomes and neuroplasticity in multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2023;448:120640. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2023.120640>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Contribución de los autores**

*Conceptualización:* Jorge Arturo Garcidueñas-Aguilar y María de los Ángeles Robinson-Agramonte.

*Curación de datos:* Jorge Arturo Garcidueñas-Aguilar, Amado Díaz de la Fe y Olaf Darío Medrano-Peña.

*Análisis formal:* Jorge Arturo Garcidueñas-Aguilar.

*Investigación:* Jorge Arturo Garcidueñas-Aguilar.

*Administración del proyecto:* Jorge Arturo Garcidueñas-Aguilar.

*Recursos:* Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN).

*Supervisión:* María de los Ángeles Robinson-Agramonte y Dania del Carmen Fernández Gutiérrez.

*Redacción del borrador original:* Jorge Arturo Garcidueñas-Aguilar.

*Redacción y edición del manuscrito:* Jorge Arturo Garcidueñas-Aguilar, María de los Ángeles Robinson-Agramonte y Dania del Carmen Fernández Gutiérrez.



