

## INFECCIÓN GRAVE POR COVID-19 EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN LA ARGENTINA

ADRIANA CARRÁ<sup>1</sup>, CARLOS VRECH<sup>2</sup>, GUSTAVO VALITUTTI<sup>3</sup>, CARLA TAIANO<sup>3</sup>,  
MARCELO GONZÁLEZ DELLA VALLE<sup>4</sup>, RAÚL BOZZO<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Británico de Buenos Aires, <sup>2</sup>Sanatorio Allende, Córdoba, <sup>3</sup>MS-Synthon-Bagó, Buenos Aires,  
<sup>4</sup>IC-PROJECTS, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** **Introducción:** Existe poca información local sobre el riesgo de infección grave por COVID-19 en pacientes con esclerosis múltiple (EM) que reciben tratamiento modificador de la enfermedad (DMT). El objetivo del estudio fue evaluar el impacto de la enfermedad por COVID-19 (gravedad y letalidad) en pacientes con EM que reciben DMT. **Métodos:** El estudio se realizó sobre una cohorte prospectiva de pacientes con EM. Se incluyeron 111 con EM y diagnóstico confirmado de COVID-19 tratados con DMT, seguidos hasta la resolución del COVID-19. **Resultados:** Un total de seis (5.4%; IC 95%: 2-11.4%) desarrollaron COVID-19 grave definido como requerimiento de internación en terapia intensiva o muerte, y tres fallecieron (tasa de letalidad cruda del 2.7%; IC 95%: 1.1-4.3%). La tasa de letalidad ajustada por edad fue del 1.5% (IC 95%: 0.6-2.4%). El factor que se asoció independientemente con COVID-19 grave fue la edad (OR 1.1; IC 1.0-1.3;  $p < 0.05$ ) con una tendencia en la Escala del Estado de Incapacidad Ampliada (EDSS)  $\geq 6$  (OR 6.2; IC 0.6-56.4;  $p = 0.10$ ). **Conclusión:** La letalidad por COVID-19 en pacientes con EM es baja y la gravedad se asoció significativamente con la edad y mostró una tendencia con EDSS  $\geq 6$ .

**Palabras clave:** COVID-19, esclerosis múltiple, tratamiento modificador de la enfermedad

### **Abstract** *Severity of COVID-19 in patients with multiple sclerosis in Argentina*

**Introduction:** There is limited local information on the risk of severe COVID-19 infection in patients with multiple sclerosis (MS) who are receiving disease-modifying treatments (DMT). The aim of the study was to assess the impact of COVID-19 disease (severity and lethality) in MS patients receiving DMT. **Methods:** The study was performed on a prospective cohort with EM. We included 111 patients with MS and a confirmed diagnosis of COVID-19 treated with DMT and followed up until the resolution of COVID-19. **Results:** A total of six patients (5.4%; 95% CI: 2-11.4%) developed severe COVID-19 defined as requiring hospitalization in intensive care unit or death and three died (crude case fatality rate of 2.7%; 95% CI: 1.1-4.3%). The age-adjusted case fatality rate was 1.5% (95% CI: 0.6-2.4%). The factor that was independently associated with severe COVID-19 was age (OR 1.1; CI 1.0-1.3;  $p < 0.05$ ) with a trend in the Expanded Disability Status Scale (EDSS)  $\geq 6$  (OR 6.2; CI 0.6-56.4;  $p = 0.10$ ). **Conclusion:** The lethality due to COVID-19 in MS patients is low, and severity was significantly associated with age and showed a trend with EDSS  $\geq 6$ .

**Key words:** COVID-19, multiple sclerosis, disease-modifying treatments

### PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- Existe escasa evidencia publicada sobre la evolución de los pacientes con esclerosis múltiple en nuestro país bajo tratamiento modificador de la enfermedad, que han sufrido infección por SARS-CoV-2.

#### Contribución del artículo al conocimiento actual

- En nuestra cohorte la tasa de letalidad cruda fue del 2.7% y ajustada por edad resultó ser de 1.49%. La tasa de letalidad observada es baja y similar a la observada en la población general de nuestro país. Los pacientes de mayor edad tienen mayor posibilidad (*odds*) de presentar COVID-19 grave y hay una tendencia similar en aquellos con EDSS  $\geq 6$ . Esta evidencia es de relevancia para el futuro manejo de pacientes con EM en el contexto de una pandemia.

La esclerosis múltiple (EM), es una enfermedad crónica degenerativa del sistema nervioso de origen autoinmune que afecta a los adultos jóvenes con una prevalencia estimada en nuestro país de 17/100 000 habitantes, siendo el fenotipo más frecuente el remitente recurrente (EMRR)<sup>1</sup>. La presentación clínica de la enfermedad por COVID-19 varía entre casos asintomáticos a formas más graves que llevan a la insuficiencia respiratoria y muerte<sup>2</sup>. Las formas más graves de COVID-19 se asocian principalmente con mayor edad y con la presencia de comorbilidades como la diabetes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad cardiovascular, onco-hematológica, autoinmune y la inmunosupresión<sup>3, 4</sup>.

La pandemia por COVID-19 y el aislamiento social han tenido un profundo impacto negativo sobre el sistema de salud y la atención médica de los pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles en nuestro país, incluyendo a las consultas neurológicas y a aquellos con EM<sup>5-7</sup>. En este contexto ha existido preocupación relacionada con el riesgo de infección grave y potencial efecto deletéreo que pudieran tener los tratamientos modificadores de la enfermedad en los pacientes con EM<sup>8-10</sup>. Un consenso internacional de expertos que resume la evidencia disponible, señala que la EM por sí sola no es un factor de riesgo para la infección por SARS-CoV-2 o para las formas graves de COVID-19<sup>11</sup>. El riesgo de COVID-19 grave en pacientes con EM que reciben tratamiento modificador de la enfermedad (interferones, acetato de glatiramer, teriflunomida, dimetilfumarato, fingolimod y cladribina) parece ser aceptable y estos tratamientos se pueden utilizar como de costumbre en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2<sup>11</sup>. Sin embargo, existe escasa evidencia publicada sobre la evolución de los pacientes con esclerosis múltiple en nuestro país bajo tratamiento modificador de la enfermedad que han sufrido infección por SARS-CoV-2.

En este estudio evaluamos el impacto de la enfermedad por COVID-19 (gravedad y letalidad) en pacientes de Argentina con EM que reciben DMT. En forma adicional analizamos potenciales predictores de COVID-19 grave en esta cohorte de pacientes.

### Materiales y métodos

El estudio fue de diseño observacional retrospectivo, realizado en base a una cohorte prospectiva de pacientes con EM en Argentina que estaban recibiendo tratamientos modificadores de la enfermedad y que participan del programa de soporte de pacientes del laboratorio MS Synthon-Bagó. Se incluyeron todos los pacientes consecutivos que recibían tratamientos modificadores de la enfermedad con diagnóstico confirmado de COVID-19 por los criterios del Ministerio de Salud de la Nación (diciembre de 2020) reportados desde marzo 2020 a marzo 2022 (24 meses). Fueron excluidos aquellos sin confirmación diagnóstica de COVID-19 (casos sospechosos).

Se definió caso confirmado como: Caso sospechoso (según los criterios de Ministerio de Salud de la Nación) y test positivo de detección de SARS-CoV-2 (PCR, LAMP o test de antígeno); o contacto estrecho de caso confirmado más síntomas. Se definió COVID-19 grave como requerimiento de internación en terapia intensiva y/o muerte. Se caracterizó el riesgo de mortalidad por COVID-19 en función del puntaje modificado que divide el riesgo en cinco categorías (riesgo bajo, leve, moderado, alto y muy alto), según la presencia o ausencia de factores y comorbilidades de riesgo<sup>4, 8</sup> (Tabla 1). En todos los casos se realizó un contacto telefónico con el paciente para recabar los datos de su enfermedad y del COVID-19 y también se realizó seguimiento hasta la resolución del COVID-19. Todos los casos fueron reportados a

TABLA 1.— Puntaje de riesgo de mortalidad por COVID-19

Factor de riesgo	Puntaje
Diabetes y edad < 40 años	5
Edad $\geq 65$ años	3
Enfermedad Renal Crónica	3
EDSS > 6	2
EPOC	1
Enfermedad cardiovascular	1
Enfermedad oncológica	1
Obesidad (IMC $\geq 30$ )	1
Diabetes	1
Inmunosupresión	1
Edad < 40 años	-6
Bajo riesgo	$\leq 0$
Leve riesgo	1 a 3
Moderado riesgo	4 a 7
Alto riesgo	8 a 11
Muy alto riesgo	$\geq 12$

EDSS: Escala del Estado de Incapacidad Ampliada; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

<sup>o</sup>Ver Tabla 1 modificado de Bello et al<sup>4</sup> y Bsteth et al<sup>8</sup>

la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en cumplimiento de la normativa vigente (5358/12) de buenas prácticas de farmacovigilancia.

El estudio se realizó respetando las normativas locales para estudios observacionales (resolución 1480/2011 del Ministerio de Salud de la Nación) y tomando la excepción de requerimiento de comité de ética y consentimiento específico por estar comprendido dentro de la actividad de farmacovigilancia obligatoria de acuerdo a la normativa 5358/12. No obstante todos los que acceden al programa de soporte de pacientes firman un consentimiento informado donde se les comunica que las reacciones adversas a la medicación son pasibles de reporte anonimizado.

**Análisis estadístico:** Un tamaño de muestra de 73 casos de COVID-19 en pacientes con EM permitió estimar una prevalencia del 5% de COVID-19 grave con una precisión de  $\pm 5\%$ . La tasa de letalidad ajustada por edad y su intervalo de confianza del 95% se calculó por método directo tomando como estándar la población total de personas infectadas por COVID-19 de la Argentina al 1 de abril del 2022 según los datos cargados en el Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino (SISA), tal como figuran resumidos en el portal del diario La Nación de Argentina<sup>12</sup>.

Para el estudio de predictores de COVID-19 grave se utilizó el análisis de regresión logística (programa: Cran R versión 4.1.0).

## Resultados

Se incluyeron 111 pacientes consecutivos con EM que recibían tratamientos modificadores de la enfermedad con diagnóstico confirmado de COVID-19 entre marzo 2020 hasta marzo 2022 y que participan del programa de soporte a pacientes del laboratorio MS Synthon-Bagó (Fig. 1). En todos se realizó seguimiento telefónico hasta la resolución del COVID-19.

La población total se caracterizó por tener una edad promedio de  $43.7 \pm 11.4$  años, predominio de sexo femenino (68.5%), el fenotipo predominante fue la EMRR

(96.4%) y el fingolimod (63.1%) fue el tratamiento modificador de la enfermedad prescrito con mayor frecuencia (Tabla 2). Solo el 24.3% suspendió o modificó la dosis durante la enfermedad por COVID-19.

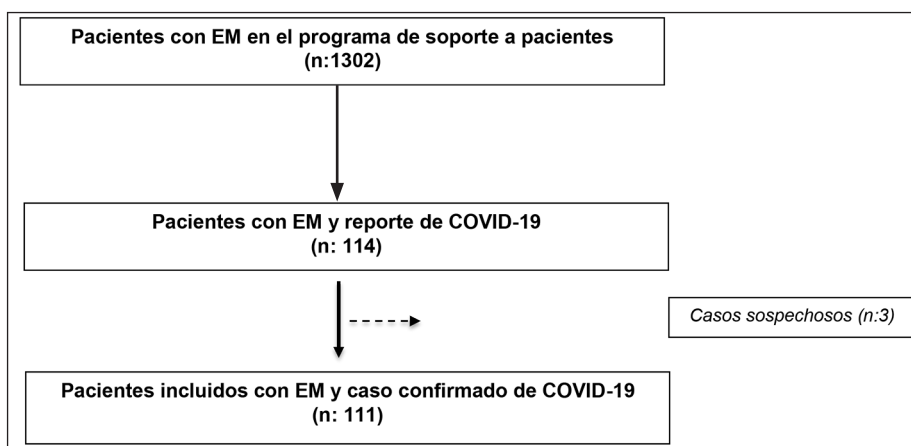
La población de pacientes con EM en estudio se caracterizó por presentar un riesgo bajo (77.5%) o leve (22.5%) de mortalidad por COVID-19 en función del puntaje de riesgo modificado de COVID-19<sup>4,8</sup> (Tablas 1 y 3).

Durante el seguimiento, a un total de 15 pacientes (13.5%; IC 95%: 7.8-21.3%) se le diagnosticó neumonía y 12 (10.8%; IC 95%: 5.7-18.1%) requirieron internación. Del total de aquellos con COVID-19, seis (5.4%; IC 95%: 2-11.4%) desarrollaron COVID-19 grave, definido como requerimiento de internación en terapia intensiva o muerte y tres fallecieron (tasa de letalidad cruda del 2.7%; IC 95%: 1.1-4.3%) (Fig. 2). Se calculó la tasa de letalidad ajustada por edad tomando como estándar la población total de personas infectadas por COVID-19 de la Argentina al 1 de abril del 2022 según los datos cargados en el SISA<sup>12</sup>. La tasa de letalidad ajustada por edad fue del 1.5% (IC95%: 0.6-2.4%) (Fig. 2). Las características de los pacientes con COVID-19 grave se resumen en la Tabla 4.

Al analizar la gravedad de acuerdo a los años de evolución de la pandemia observamos que los casos con COVID-19 grave durante el primer año de pandemia fueron 3 de 38 casos reportados (7.9%; IC 95%: 1.7-21.4%) falleciendo los 3. Los casos con COVID-19 grave durante el segundo año de pandemia fueron 3 de 73 casos reportados (4.1%; IC 95%: 0.9-11.5%) y sobrevivieron los 3. La tasa de vacunación para COVID-19 (el menos una dosis) de esta cohorte de pacientes durante el segundo año de pandemia fue del 71.3%.

En forma adicional analizamos posibles factores asociados con COVID-19 grave mediante regresión logística.

Fig. 1.– Población del estudio



EM: esclerosis múltiple

Fig. 2.– Tasas de incidencia de neumonía, COVID-19 grave y letalidad en 111 pacientes

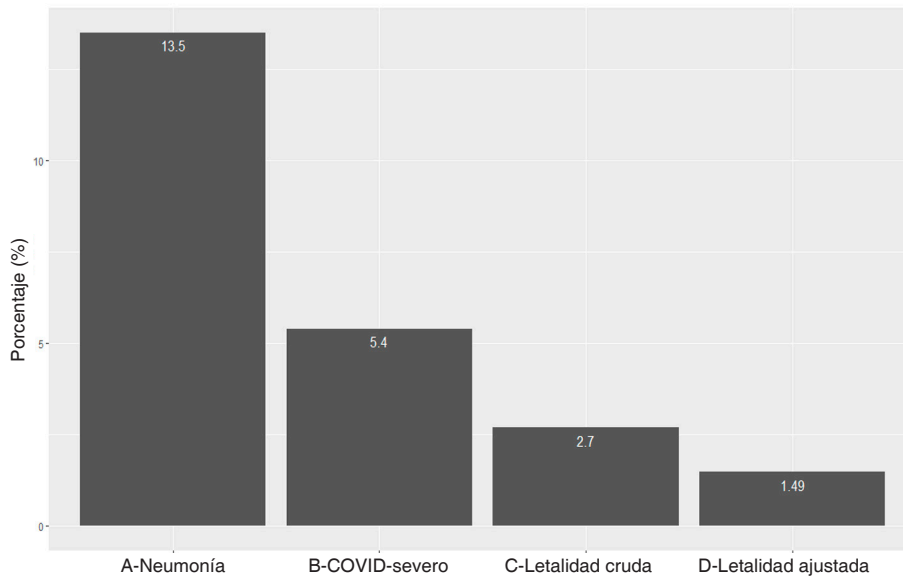


TABLA 2.– Características basales de los 111 pacientes

	n total (111)
Edad en años; media (DS)	43.7 (± 11.4)
-20-29 años; n(%)	13 (11.7)
-30-39 años; n(%)	24 (21.6)
-40-49 años; n(%)	40 (36)
-50-59 años; n(%)	24 (21.6)
-60-69 años; n(%)	10 (9)
Sexo femenino; n(%)	76 (68.5)
Fenotipo de EM	
-Remitente-Recurrente	107 (96.4)
-Progresiva Secundaria	4 (3.6)
Duración de la EM; mediana (RQ)	7.95 (4.34-13.02)
Tratamiento de la EM	
-Fingolimod (Fibronurina®)	70 (63.1%)
-Dimetilfumarato (Catira®)	17 (15.3%)
-Interferón Beta (Inmunomas®)	9 (8.1%)
-Teriflunomida (Flunisol®)	7 (6.3%)
-Acetato de Glatiramer (Polimunol®)	6 (5.4%)
-Fampridina (Zilobe®)	2 (1.8%)

DS: desvío estándar; EM: esclerosis múltiple; RQ: rango intercuartílico

TABLA 3.– Categorización del riesgo de los 111 pacientes

	n total (%)
Comorbilidades	
-Edad ≥ 65 años	2 (1.8)
-Obesidad (IMC ≥ 30)	20 (18)
-EDSS ≥ 6	9 (8.1)
-Diabetes	3 (2.7)
-Inmunosupresión	2 (1.8)
-EPOC	0 (0)
-Enfermedad cardiovascular	0 (0)
-Enfermedad oncológica	0 (0)
-Enfermedad renal crónica	0 (0%)
Caracterización de riesgo <sup>o</sup>	
-Bajo riesgo	86 (77.5)
-Leve riesgo	25 (22.5)
-Moderado riesgo	0 (0)
-Alto riesgo	0 (0)
-Muy alto riesgo	0 (0)

EDSS: Escala del Estado de Incapacidad Ampliada; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

<sup>o</sup>Ver Tabla 1 Bello et al<sup>4</sup> y Bsteth et al<sup>8</sup>

En el modelo inicial analizamos si la edad, sexo, presencia de comorbilidad, EDSS ≥ 6 se asocian con COVID-19 grave. Luego de ajustar por regresión logística, la variable asociada positivamente y en forma independiente con

COVID-19 grave fue la edad (OR 1.1; IC 1.0-1.3; p < 0.05), con una tendencia estadísticamente no significativa de asociación para la Escala del Estado de Incapacidad Ampliada (EDSS) ≥ 6 (OR 6.2; IC 0.6-56.4; p = 0.10).

TABLA 4.– Características de los pacientes con COVID-19 grave

Edad/Sexo	Tratamiento EM	EDSS $\geq$ 6	Comorbilidad	Evolución final
62; F	Fingolimod	Sí	No	UTI
57; M	Fingolimod	No	Sí (Obesidad)	UTI
63; M	Dimetilfumarato	No	No	UTI/Fallece
38; F	Dimetilfumarato	No	No	UTI/Fallece
65; M	Interferon beta	Sí	No	Fallece
56; F	Interferon beta	Sí	No	UTI

EM: esclerosis múltiple; EDSS: Escala del Estado de Incapacidad Ampliada; F: femenino; M: masculino; UTI: unidad de terapia intensiva

## Discusión

En nuestra cohorte, el 5.4% de los pacientes con EM y enfermedad confirmada por COVID-19 tuvieron la forma grave definida como requerimiento de internación en una unidad de terapia intensiva o muerte. La tasa de letalidad cruda fue del 2.7% y la tasa ajustada por edad resultó ser de 1.49%.

La incidencia de COVID-19 grave y de letalidad observada es similar a lo informado por los tres estudios más grandes realizados en Italia, Francia y Turquía durante el 2020<sup>13-15</sup>. Estos estudios analizaron en total 1500 pacientes con EM y COVID-19 con una incidencia de enfermedad grave (requerimiento de oxígeno en alto flujo/ventilación no invasiva o terapia intensiva o muerte) que varió del 2.9% al 4.5% y una letalidad cruda que fue del 0.97% al 3.5%. Esta cifra es consistente con la de letalidad publicada (1.97%; IC 95%: 1.6-2.3) en un reciente meta-análisis con 5634 pacientes de diversas regiones incluyendo América Latina y con un estudio reciente más pequeño realizado en la región<sup>16-17</sup>.

En nuestro estudio describimos adicionalmente la tasa de letalidad ajustada por edad tomando como población de referencia la de los infectados por COVID-19 de la Argentina<sup>12</sup>. Creemos que esto es relevante para poder tener una idea más objetiva del riesgo potencial de los pacientes con EM en comparación con la población general de nuestro país. La tasa acumulada de letalidad de COVID-19 en nuestro país a fin de marzo del 2022 fue de 1.4% y la tasa acumulada de las personas de 20-69 años (grupo etario similar al de nuestra población) fue del 0.7%, lo que está dentro del intervalo de confianza de lo observado en nuestro estudio. Estos números soportan la idea que la letalidad por COVID-19 en los pacientes con EM es similar o difiere poco de lo observado en la población general debido posiblemente a la baja incidencia de comorbilidades y la menor prevalencia de las formas más graves de EM en la población tratada<sup>8,13-15</sup>.

En el análisis multivariado de nuestra cohorte en Argentina el factor que se asoció independientemente con

la enfermedad grave de COVID-19 fue la edad con una tendencia no estadística pero clínicamente relevante en el EDSS  $\geq$  6. Estos resultados son consistentes con lo reportado en los estudios realizados señalados anteriormente que encontraron una asociación independiente entre las formas graves de COVID-19 con la edad, formas progresivas de la enfermedad, score de gravedad de EM (MSSS) y EDSS  $\geq$  6<sup>13-15</sup>. Un meta-análisis reciente que incluyó 18 estudios realizados encontró mayor letalidad en los estudios que incluían pacientes añosos, con comorbilidades, con curso progresivo de la enfermedad y tratamiento con anti-CD20 y menor en aquellos tratados con dimetilfumarato o interferón<sup>16</sup>.

Si bien nuestro estudio es chico y por ende tiene escaso poder para analizar en profundidad otras variables, resulta de interés destacar que observamos una caída potencialmente relevante en la letalidad entre el 2020 (población sin vacunación en Argentina) y el 2021-2022 (años con incrementos progresivos en la tasa de vacunación) que podría deberse al efecto de la vacunación en los pacientes con EM y merece ser estudiado en estudios observacionales diseñados a tal efecto por la controversia existente sobre el efecto potencial que pudieran tener las diferentes tipos de tratamiento de la EM sobre la respuesta humoral, celular y clínica a la vacunación<sup>18-21</sup>.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones que deben ser señaladas. Es observacional, realizado retrospectivamente y por ende no se pueden descartar la influencia de sesgo de selección y de datos faltantes relacionados con las características de la EM y de las comorbilidades no informadas de la cohorte. También el tamaño del estudio es chico, lo que limita el análisis de predictores en el análisis multivariado.

Como conclusión, la tasa de letalidad observada en pacientes con EM es baja y similar a la observada en la población general de nuestro país.

Los pacientes de mayor edad tienen mayor posibilidad (*odds*) de presentar COVID-19 grave y hay una tendencia similar en aquellos con EDSS  $\geq$  6.

**Agradecimientos:** Agradecemos al grupo de soporte de pacientes (Graciela Delbarba, Xoana Slegt, Victoria Braga, Florencia Escobar, Ivone Sparta) del laboratorio MS Synthon-Bagó SA por su labor en la identificación de los casos de COVID-19.

Este estudio se realizó gracias a una beca de investigación aportada por MS Synthon-Bagó SA en Argentina.

**Conflicto de intereses:** A. Carra y C. Vrech han recibido honorarios de investigación y consultoría de MS Synthon-Bagó SA; G. Valitutti es gerente médico de MS Synthon-Bagó SA; C. Taiano es coordinadora del área de soporte a pacientes de MS Synthon-Bagó SA; M. González y R. Bozzo trabajan en IC PROJECTS SRL, empresa que provee servicios de farmacovigilancia e investigación clínica a MS Synthon-Bagó SA.

## Bibliografía

- Rojas JI, Patrucco L, Cristiano E. Esclerosis múltiple en la Argentina. Revisión sistemática y meta-análisis. *Medicina (B Aires)* 2012; 72: 449-54.
- Rearte A, Baldani AEM, Barcena Barbeira P, et al. Características epidemiológicas de los primeros 116 974 casos de COVID-19 en Argentina, 2020. *Rev Argent de Salud Pública* 2020; 12 Suppl COVID-19: e5.
- Liu B, Spokes P, He W, Kaldor J. High risk groups for severe COVID-19 in a whole of population cohort in Australia. *BMC Infect Dis* 2021; 21: 685. doi: 10.1186/s12879-021-06378-z.
- Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, et al. Predicting mortality due to SARS-CoV-2: a mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: dgaa346. doi: 10.1210/clinem/dgaa346.
- Bozovich GE, Alves De Lima A, Fosco M, et al. Daño colateral de la pandemia por COVID-19 en centros privados de salud de Argentina. *Medicina (B Aires)* 2020; 80 (Suppl 3): 37-41.
- Rosales JS, Rodríguez-Perez MS, Ameriso SF. Efecto de la pandemia COVID-19 y la cuarentena en el número de consultas, subtipos y tratamiento del accidente cerebrovascular en un centro neurológico de Argentina. *Medicina (B Aires)* 2020; 80; (Suppl. 6): 65-70.
- Vercellino M, Bosa C, Altono A, et al. Impact of COVID-19 lockdown on progressive multiple sclerosis patients. *Neurol Sci* 2022; 43: 2943-6.
- Bsteh G, Bitschnau C, Hegen H, et al. Multiple sclerosis and COVID-19: how many are at risk? *Eur J Neurol* 2021; 10: 3369-74.
- Reder AT Centonze D, Naylor ML, et al. COVID-19 in patients with multiple sclerosis: associations with disease-modifying therapies. *CNS Drugs* 2021; 35: 317-30.
- Smith TE, Madhavan M, Gratch D, et al. Risk of COVID-19 infection and severe disease in MS patients on different disease-modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 60: 103735.
- Reyes S, Cunningham AL, Kalincik T, et al. Update on the management of multiple sclerosis during the COVID-19 pandemic and post pandemic: an international consensus statement. *J Neuroimmunol* 2021; 357: 577627.
- Diario La Nación (Argentina). Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino (SISA). Información disponible en portal web del diario La Nación. En: <https://www.lanacion.com.ar/sociedad/en-detalle-infectados-fallecidos-coronavirus-argentina-nid2350330/#/>; consultado abril 2022.
- Sormani MP, De Rossi N, Schiavetti I, et al. Disease-modifying therapies and coronavirus disease 2019 severity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2021; 89: 780-9.
- Louapre C, Collongues N, Stankoff B, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2020; 9: 1079-88.
- Sen S, Karabudak R, Schiavetti I, et al. The outcome of a national MS-Covid-19 study: what the Turkish MS cohort reveals? *Mult Scler Relat Disord* 2021; 52: 102968.
- Prosperini L, Tortorella C, Haggiag S, Ruggieri S, Galgani S, Gasperini C. Determinants of COVID-19-related lethality in multiple sclerosis: a meta-regression of observational studies. *J Neurol* 2022; 269: 2275-85.
- Alonso R, Silva B, Garcea O, et al. COVID-19 in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder patients in Latin America: COVID-19 in MS and NMOSD patients in LATAM. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 51: 102886.
- Kister I, Patskovsky Y, Curtin R, et al. Cellular and humoral immunity to SARS-CoV-2 infection in multiple sclerosis patients on ocrelizumab and other disease-modifying therapies: a multi-ethnic observational study. *Ann Neurol* 2022; 91: 782-95.
- Levit E, Longbrake EE, Stoll SS. Seroconversion after COVID-19 vaccination for multiple sclerosis patients on high efficacy disease modifying medications. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 60: 103719.
- Bock H, Juretzek T, Handreka R, et al. Humoral and cellular immune responses to SARS CoV-2 vaccination in people with multiple sclerosis and NMOSD patients receiving immunomodulatory treatments. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 59: 103554.
- Bsteh G, Hegen H, Traxler G, et al. Comparing humoral immune response to SARS-CoV2 vaccines in people with multiple sclerosis and healthy controls: an Austrian prospective multicenter cohort study. *Eur J Neurol* 2022; 29: 1538-44.