



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR ANTONIO FRAGA MOURET"
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA**

T E S I S

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON FINGOLIMOD
EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLE RECURRENTE REMITENTE
EN HE CMN LA RAZA**

**PARA OBTENER EL GRADO COMO:
ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA
P R E S E N T A:**

Dra. Diana Betzabé Villalobos Ramos

**Asesor:
Dr. Luis Enrique Molina Carrión
Dr. Humberto Juárez Jiménez**

Ciudad de México, 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de División de Educación en Salud

Dr. Humberto Juárez Jiménez
Profesor titular del Curso de Neurología Clínica
Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Diana Betzabé Villalobos Ramos
Médico especialista en Formación de Neurología
Centro Médico Nacional La Raza

Número de Registro:

R-2015-3501-37

INDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	6
INTRODUCCION	6
INMUNOLOGIA DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE	7
FINGOLIMOD COMO TRATAMIENTO MODULADOR DE LA ENFERMEDAD	7
ESTUDIOS REALIZADOS DE EFICACIA PARA FINGOLIMOD	8
PARAMETROS DE RESONANCIA MAGNETICA	9
SEGURIDAD	9
BRADICARDIA Y BLOQUEO AURICULO-VENTRICULAR	9
DOSIFICACION DE FINGOLIMOD	10
MATERIAL Y METODO	11
RESULTADOS	14
DISCUSION	19
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFIA	23
ANEXOS	27

Respuesta al tratamiento con Fingolimod en pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente en HE CMN La Raza

RESUMEN

Material y Métodos:

Estudio de cohorte descriptivo en pacientes portadores de EM RR mayores de 18 años con una escala de EDSS entre 0 a 5.5. Se revisaron los expedientes para determinar la tasa anual de recaídas (TAR), puntuación de EDSS, cambios en resonancia magnética de encéfalo de 4 años previos y 12 meses posteriores a Fingolimod. Se analizaron los datos con pruebas no paramétricas de distribución libre escala cualitativa y prueba de Fisher con paquete estadístico SPSS versión 23.

Resultados:

Se demostró disminución en TAR 78 % en comparación con el año previo con una media de 0.36 (DE 0.52; IC 95% 0.12 a 0.60) valor p 0.005; la escala de discapacidad EDSS permaneció sin aumento en el 91%, media de 0.35 (DE 1.32; IC 95% -0.24 a 0.96) p 0.23; así mismo el número total de brotes por año disminuyó en comparación con año previo media 0.52 (DE 0.68) p < 0.009. En IRM encontramos un aumento en el número lesiones hiperintensas T2 FLAIR no significativo con media -1.09 (6.11; -3.88 a 1.69) p 0.42 y disminución de lesiones gadolinio positivas secuencia T1 media 0.26 (0.85; -0.12 a 0.65) p 0.17. Los efectos adversos más comunes fueron infecciones, linfopenia, elevación de enzimas hepáticas.

Conclusiones:

El tratamiento con Fingolimod en pacientes con Esclerosis Múltiple RR de nuestro hospital es efectivo ya que mejora el perfil clínico y de imagen con resultados similares a los estudios controlados existentes.

Palabras clave: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente, Tratamiento Fingolimod, Imagen por Resonancia Magnética.

ABSTRACT

Fingolimod treatment response in patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis at HE CMN La Raza

Material and Methods:

Descriptive cohort study of patients with RR MS over 18 years with a disability scale EDSS of 0 to 5.5. Records were reviewed to determine the annualized relapse rate (TAR), EDSS score and changes in brain MRI of the previously year vs 12 months after Fingolimod. Data were analyzed with nonparametric tests of freely distributed qualitative scale and Fisher test with SPSS version 23.

Results:

TAR reduction was demonstrated in 78 % compared to previous year mean 0.36 (ED 0.52; CI 95% 0.12 a 0.60) p value 0.005; EDSS disability scale remained without increased in 91%, the mean of comparison between Fingolimod and pretreatments was 0.35 (1.32, 95% CI -0.24 to 0.96) p 0.23. Also total number of outbreaks per year decreased compared to previous treatments mean 0.52 (ED 0.68) p < 0.009. In MRI we found an increase in the number T2 FLAIR hyperintense lesions with no significance mean -1.09 (6.11, -3.88 to 1.69) p 0.42; positive T1 gadolinium lesions decreased with a mean 0.26 (CI 95% 0.85, -0.12 to 0.65) p 0.17. The most common adverse events were infection, lymphopenia and elevated liver enzymes.

Conclusions:

Fingolimod treatment is effective in RR MS patients in our hospital because it improves the clinical and imaging profile similar to existing controlled studies results.

Keywords: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis, Fingolimod treatment, Annualized Relapse Rate TAR, Expanded Disability Status Scale EDSS, Magnetic Resonance Imaging.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

INTRODUCCION:

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica autoinmune y neurodegenerativa del sistema nervioso central (SNC) asociada con progresión de discapacidad irreversible; el mecanismo de alteración aún no está bien precisado, se sospecha que la exposición a ciertos agentes del medio ambiente desencadena una desregulación autoinmune en individuos genéticamente susceptibles.(1) Se presenta con mayor frecuencia en adultos jóvenes entre la 2ª y 4ª década sin embargo la edad de presentación varía desde la infancia hasta la sexta década, afecta a mujeres con una frecuencia 2 veces mayor que a los hombres. Actualmente se cree que son más de 2.5 millones de pacientes a nivel mundial. (2, 3, 4) En México la prevalencia calculada es de 12 por 100,000 habitantes.(5)

Tras el consenso realizado en E.U.A. en 1996 por la National Multiple Sclerosis Society (NMSS) se publicaron cuatro principales variantes clínicas aceptadas actualmente que son: esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR), esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP), esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) y esclerosis múltiple progresiva recurrente (EMPR); (6) 85% de los pacientes cae en la forma EMRR.(7)

La EM es una enfermedad que a la fecha no tiene cura, es el padecimiento inflamatorio del sistema nervioso central (SNC) más común y es la primera causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes. (8) Estudios a largo plazo mencionan que 90% de los pacientes evolucionará eventualmente en una forma secundaria progresiva, el promedio de tiempo de desarrollo hacia esta fase es de 10 años y 50% necesitará asistencia para deambular en 15 años. La EM tiene una duración media de 30 años desde el inicio de la enfermedad hasta la muerte con reducción de la expectativa de vida hasta en diez años. (9)

INMUNOLOGIA EN LA ESCLEROSIS MULTIPLE

Se sabe que la EM es una enfermedad autoinmune en la que los linfocitos migran fuera de los nódulos linfáticos a la circulación cerebral a través de la barrera hematoencefálica con blanco en antígenos dirigidos contra mielina en SNC causando inflamación, astrogliosis y neurodegeneración (11); dicha migración de linfocitos es dependiente de la unión a receptor acoplado a proteína G, S1P el cual está presente en la superficie del linfocito; el ligando para éste receptor, el lípido esfingosina S1P, se encuentra predominantemente en sangre y en la linfa. (12) Un gradiente en la concentración de S1P (bajo en nódulo linfático y elevado en sangre) induce la migración de los linfocitos de nódulo linfático a la circulación. (13)

FINGOLIMOD COMO TRATAMIENTO MODULADOR DE LA ENFERMEDAD

Fingolimod pertenece al nuevo grupo de fármacos moduladores de la enfermedad cuyo mecanismo de acción es ser agonista de receptor de esfingosina 1 fosfato, tiene actividad en células del sistema inmunológico y de sistema nervioso central. Es en estructura similar a S1P; el cual sufre una fosforilación posterior a la ingestión oral logrando su unión a 4 de los 5 receptores de S1P numerados de 1 a 5. (14) En los nódulos linfáticos Fingolimod se convierte en un antagonista funcional potente permitiendo la internalización de los receptores S1P1 en las células T de los nódulos linfáticos. Como resultado de lo anterior los linfocitos no responden a gradiente de S1P y permanecen secuestrados en el nódulo linfático. (15,16)

Los tratamientos modificadores de la enfermedad de primera línea para la EMRR disponibles, disminuyen entre 29-35% la tasa anual de recaída, con diferente impacto en la progresión de la discapacidad, todos ellos de administración parenteral. Fingolimod, en los estudios realizados ha alcanzado una reducción del índice anualizado de recaída de 52%, además de ser el primero que se administra vía oral. (15)

ESTUDIOS REALIZADOS DE EFICACIA PARA FINGOLIMOD

Los dos principales estudios con Fingolimod en fase III contra placebo, FREEDOMS (FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis), y contra interferon β 1a intramuscular (17), TRANSFORMS (Trial Assessing Injectable Interferon vs. FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis). (18) FREEDOMS estudio multicéntrico de 24 meses, aleatorio, doble ciego, placebo controlado, con grupo paralelo, que incluyó 1,272 pacientes en 138 sitios (22 países). Se incluyeron pacientes hombres y mujeres entre 18-55 años, con diagnóstico de EMRR de acuerdo con los criterios de McDonald 2005 (19). El objetivo primario fue la disminución en el índice anual de recaídas, los objetivos secundarios: evaluar parámetros en resonancia magnética: aparición de nuevas lesiones en T2, número de lesiones que captan gadolinio, así como la medición de la progresión de la discapacidad medida por el EDSS. Con ambas dosis de Fingolimod se observó una reducción en la tasa de recaídas, el riesgo de progresión de la discapacidad y los objetivos planteados en IRM. La reducción fue francamente significativa, disminuyendo el índice de recaída anualizado en 54%. En cuanto a los objetivos secundarios se observó un número significativamente mayor de pacientes libres de recaídas a dos años: 70.4 vs. 45.6%. Número significativamente mayor de pacientes sin lesiones T1 Gd+ a dos años: 89.7 vs. 65.1%, además 38% de reducción en atrofia cerebral vs. placebo. (17) Ausencia en la progresión de discapacidad, confirmada tres meses después, durante un periodo de 24 meses: 82.3 vs. 75.9%. En aquellos pacientes que suspendieron la medicación no se observó un aumento o rebote de la actividad de la enfermedad por encima de su parámetro basal previo. (20)

TRANSFORMS estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, con control activo (Interferón β 1a), de un año de duración. Se incluyeron 1,280 pacientes; demostró reducir la tasa anualizada de recaídas (TAR) versus Avonex® en un 52% (0,33 vs 0,16; $p < 0,001$) y versus placebo en un 54% (0,40 vs 0,18; $p < 0,001$); a su vez demostró reducir significativamente la TAR que requieren internación en un 71% versus Avonex® (0,077 vs 0,022; $p = 0,001$). (18)

PARÁMETROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA

El número de lesiones que toman gadolinio en la secuencia T1 de la resonancia magnética (RM) se redujeron en forma estadísticamente significativa en ambos estudios fase III. La reducción versus Avonex® fue del 55% (0,51 vs 0,23; $p < 0,001$) y versus placebo fue del 82% (1,1 vs 0,2; $p < 0,001$). También en ambos estudios se redujeron el número de nuevas lesiones en la secuencia T2 de la RM, versus Avonex® del 35% (2,6 vs 1,7; $p = 0,004$) y versus placebo del 74% (9,8 vs 2,5; $p < 0,001$). (17,18)

SEGURIDAD

En líneas generales el fármaco fue bien tolerado y su perfil de seguridad es conocido. Aún faltan datos de seguridad a largo plazo. La incidencia de efectos adversos en la rama de Fingolimod 0,5 mg/día del estudio FREEDOMS fue del 94,4% y en la rama placebo del 92,6%. El 13,4% de los pacientes en la rama placebo y el 10,1% en la rama con Fingolimod 0,5 mg/día presentaron algún evento adverso serio (en todas las ramas de Fingolimod 0,5 mg/día fue del 9,4%). No hubo diferencias en la tasa de discontinuación del fármaco, entre el 7 y el 8% tanto con Fingolimod 0,5 mg/día (todas las ramas) como con placebo. (17, 18, 19, 21) Los eventos adversos más frecuentes fueron infecciones de vías áreas superiores y cefalea. Durante el reporte parcial de datos surgieron eventos adversos que llevaron, cuando se finalizaron los estudios, al análisis detallado de los mismos; estos fueron: bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular (AV), edema macular, neoplasias, infecciones, linfopenia, elevación de las transaminasas. (22,23)

BRADICARDIA Y BLOQUEO AURICULO-VENTRICULAR

Por acción del Fingolimod sobre los receptores S1P1 del miocito cardíaco, este puede reducir la frecuencia cardíaca en promedio en 8 latidos por minuto. Este efecto similar colinérgico que posee la medicación solo se observa durante la primera toma de la misma, comienza a las 2 h, es máximo a las 4 h de la primera toma y comienza a revertirse a las 6 h. Solo el 0,5% de las bradicardias fue sintomática y dichos síntomas fueron leves (3 casos) y moderado (un caso). Con

la dosis de Fingolimod 0,5 mg se observó en forma infrecuente (4,7%) un bloqueo AV de primer grado, siendo el bloqueo AV de segundo grado mucho menos frecuente (02%). Este efecto también es transitorio y en la enorme mayoría de los casos asintomático. Si bien no se aconseja el uso concomitante de anti arrítmicos clase III y IA por la posibilidad de torsades de pointes, hay que aclarar que en los estudios pivótales no se incluyeron pacientes cardiológicos, infarto agudo de miocardio, historia de síncope, enfermedad de nodo, etcétera. En el uso crónico, durante de 2 meses se observó un leve aumento de la tensión arterial sistólica de 2 mmHg y de 1 mmHg en la tensión arterial diastólica, sin relevancia clínica inicial. (21, 24, 25)

DOSIFICACION DE FINGOLIMOD

La dosis sugerida según los estudios mencionados es: una dosis diaria de 0.5 mg

MATERIAL Y METODOS

El universo de estudio fueron los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple con Variedad Remitente-Recurrente asignados al Módulo de Esclerosis Múltiple del servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza que iniciaron tratamiento con Fingolimod a partir de 2014; se revisaron expedientes para analizar en el periodo 2011 a 2015 y se incluyeron los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. El tratamiento con Fingolimod fue otorgado mediante programa compasivo por farmacéutica Novartis autorizado previamente por la institución.

Se revisaron los expedientes para determinar la Tasa Anualizada de Recaídas (TAR), puntuación de escala discapacidad EDSS anual de los 3 años previos al inicio de Fingolimod y al año posterior al inicio del mismo. Así mismo los cambios en IRM de encéfalo (número de lesiones hiperintensas en T2 FLAIR y numero de lesiones que refuerzan con gadolinio en T1 al inicio y al final del estudio), basal y al año de tratamiento con Fingolimod.

Diseño del estudio:

Por la captación de información: Retrospectivo, por medición del fenómeno: longitudinal, descriptivo al no contar con grupo control. No se realizó el cálculo de la muestra ya que únicamente se incluirán los pacientes a los que se administró Fingolimod.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente que se encuentren en tratamiento con Fingolimod.
2. Paciente con escala de discapacidad (EDSS) promedio 0.0 a 5.5.
3. Paciente con EMRR que iniciaron tratamiento con Fingolimod de los cuales se tenga seguimiento en expediente clínico de por lo menos 3 años previos.
4. Pacientes con RM previo al inicio de tratamiento (máximo 3 meses previos).
5. Pacientes con previa evaluación oftalmológica descartando edema macular.
6. Pacientes con previa valoración cardiológica sin patológica cardiaca.

7. Parámetros hematológicos, hepáticos y renales normales.

CRITERIOS DE ELIMINACION

1. Pacientes con edema macular.
2. Pacientes con patología cardiaca.
3. Pacientes con Diabetes Mellitus.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes a los cuales no sea posible obtener la información de expediente clínico.
2. Pacientes que no completen tratamiento y valoración por un año con Fingolimod.
3. Pacientes que suspendan tratamiento.
4. Pacientes que no tengan estudio de resonancia magnética inicial y a los 12 meses de tratamiento.
5. Embarazo.

ESCRUTINIO

Se realizó la revisión de bases de datos y se seleccionó a aquellos pacientes con diagnóstico confirmado de EM RR que hayan iniciado tratamiento con Fingolimod y que hayan cumplido con el protocolo de inicio de medicamento que son: valoración por oftalmología descartando edema macular, por cardiología con radiografía de tórax y EKG para descartar patología cardiaca, pruebas de funcionamiento hepático y hematológicas basales. Se obtuvo información de número de recaídas, escala inicial de EDSS durante el año de tratamiento y 3 años previos al mismo, además de número de lesiones existentes en T1 con gadolinio y en FLAIR al inicio de tratamiento y a los 12 meses y se investigara información de efectos adversos, recuento de leucocitos y elevación de enzimas hepáticas.

TECNICAS Y ESCALAS DE MEDICION:

Exámenes de laboratorio: Se evaluaron los resultados del sistema y de los expedientes clínicos para analizar función hepática y hematológica previa y durante tratamiento con Fingolimod.

Escala de discapacidad (EDSS): Se obtuvo el puntaje al inicio de tratamiento y a los 12 meses posteriores al mismo. (Ver anexo).

Se determinó la tasa anualizada de recaídas TAR. Con la siguiente formula:

$$\frac{\sum \text{numero de recaídas}}{\sum (\text{número de días en observación} - \text{número de días en recaída} + \text{número de recaídas}) \times 365.25}$$

Se realizó el conteo de lesiones en RM T1+G y T2 inicial y al año de tratamiento con Fingolimod.

ANALISIS ESTADISTICO

Se analizaron los datos con pruebas no paramétricas de distribución libre escala cualitativa, Chi cuadrada y prueba de Fisher. Paquete estadístico utilizado: SPSS versión 23.

RESULTADOS

Se obtuvieron 22 pacientes que iniciaron con tratamiento a base de Fingolimod entre Febrero 2014 a Noviembre 2014, de los cuales todos completaron el seguimiento por un año. Los datos basales demográficos, de tratamientos previos, características propias de la enfermedad y de Resonancia magnética fueron representativos a la población de pacientes con Esclerosis múltiple remitente-recurrente de nuestro Hospital. Las características demográficas, historia de la enfermedad y tratamiento y características basales en la resonancia magnética se describen en la **Tabla 1**.

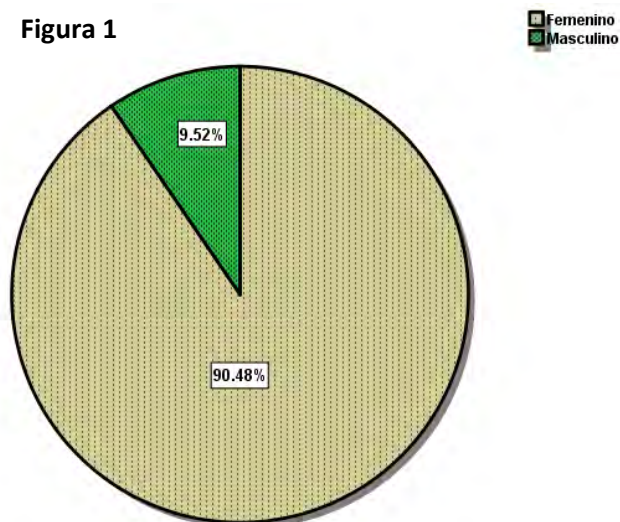
Tabla 1: Características basales y demográficas.

Fingolimod 0.5mg (n= 21)	
Características demográficas	
Edad	
Media (DE)	31.9 (6.6)
Mediana (rango)	33.0 (19 a 44)
Genero	
Número de mujeres (%)	19 (90.5%)
Características de la Enfermedad	
Numero de recaídas por año	
2011 Media (DE)	0.52 (0.7)
2012 Media (DE)	0.71 (0.9)
2013 Media (DE)	0.86 (1.1)
2014 Media (DE)	0.52 (0.7)
Escala Discapacidad EDSS*	
2011 Media (DE)	1 (1.1)
2012 Media (DE)	1.6 (1.4)
2013 Media (DE)	1.8 (1.5)
2014 Media (DE)	2.4 (1.7)
Tasa anualizada de recaídas	
2014 Media (DE)	0.46 (0.55)
2011-2014 Media (DE)	0.69 (0.50)
Características por IRM°	
Número de lesiones hiperintensas T2	
Media (DE)	62.2 (31.2)
Mediana (rango)	68 (15 a 140)
Número de lesiones gadolinio positivas T1	
Media (DE)	0.45 (0.6)
Mediana (rango)	0 (0 a 2)

*EDSS= Expanded Disability Status Scale. °IRM Imagen Resonancia Magnética

El 91% de los pacientes fueron de género femenino como se muestra en la **Figura 1**, con promedio de edad de 31.9 años (rango de 19 a 44). Del total de pacientes solo uno inicio tratamiento con Fingolimod como terapia inicial, misma que no fue incluido en el análisis estadístico, por lo que 21 pacientes cumplieron con criterio de tratamiento previo modificador de la enfermedad.

Figura 1



La tasa anualizada de recaídas con Fingolimod disminuyo 78% en comparación con el año previo, se ilustra en la **Figura 2**; en el análisis comparativo la media fue de 0.36 (DE 0.52; IC 95% 0.12 a 0.60) valor p 0.005 con diferencia significativa para ambos resultados. **Tabla 3**. La escala de discapacidad EDSS permaneció sin aumento en el 91% de los pacientes, de los cuales 71% con disminución y 19% se mantuvo **Figura 3**; en el análisis se obtuvo una media de 1.04 (DE 1.76; IC 95% 0.24 a 1.84) con valor de p 0.013.

Figura 2 Comportamiento de TAR posterior a Fingolimod en comparación con año previo.

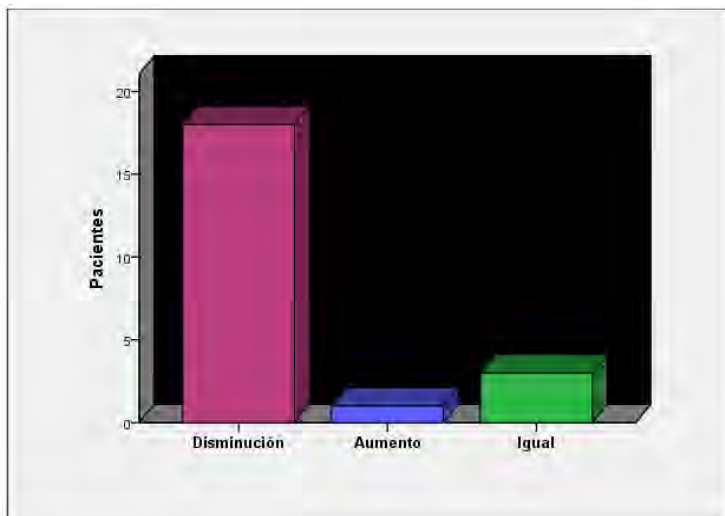


Figura 3 Comportamiento de la escala EDSS posterior a Fingolimod en comparación con año previo.

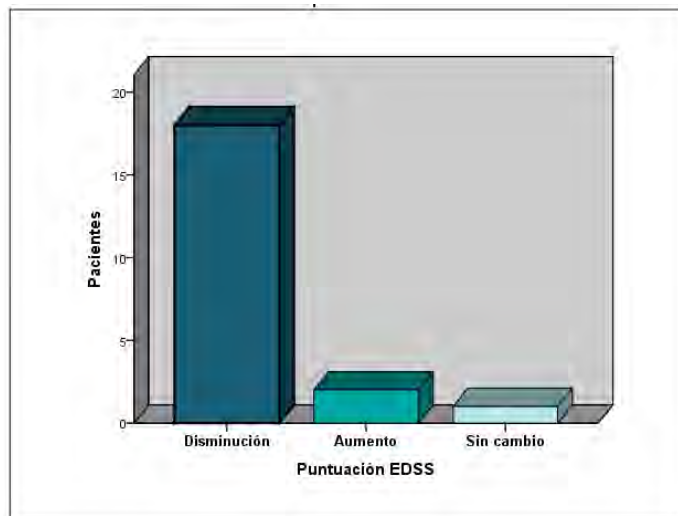


Tabla 2: Resultados de objetivos clínicos y de Imagen del estudio

	2014 (n=21)	2015 Fingolimod 0.5 mg (n=21)
Características clínicas de la Enfermedad		
Tasa anualizada de recaídas (TAR)		
Media (DE)	0.46 (0.55)	0.1 (0.32;
Mediana (rango)	0 (0 a 1.1)	0 (0 a 1.09)
Escala Discapacidad EDSS*		
Media (DE)	2.4 (1.68)	1.36 (1.56)
Mediana (rango)	2 (0 a 6)	1 (0 a 5.5)
Número de recaídas por año		
Media (DE)	0.52 (0.68)	0.10 (0.30)
Mediana (rango)	0 (0 a 2)	0 (0 a 1)
Características por IRM°		
Número de lesiones hiperintensas T2		
Media (DE)	62.2 (31.2)	63.3 (29.8)
Mediana (rango)	68 (15 a 140)	63 (18 a 137)
Número de lesiones gadolinio positivas T1		
Media (DE)	0.45 (0.6)	0.19 (0.58)
Mediana (rango)	0 (0 a 2)	0 (0 a 3)

*EDSS= Expanded Disability Status Scale. °IRM Imagen Resonancia Magnética

El promedio del número total de brotes por año con Fingolimod fue de 0.10; menor comparando con el año previo media 0.52 (DE 0.68) **Tabla 2**, comparado con cada año independiente para 2011 la media fue de 0.52, para 2012 de 0.71, 2013 de 0.86 y para 2014 0.52, **Tabla 1** con porcentaje de disminución de (81%), (85.9%), (88.4%) y (80.7%) respectivamente, sin presentar diferencia significativa en la comparación con año previo $p < 0.009$. **Tabla 3**

Para el análisis de los parámetros de resonancia magnética se demostró aumento en el número de lesiones hiperintensas T2 FLAIR con una media basal de 62.2 (DE 31.2) en comparación con media de 63.3 (DE 29.8) para el año previo con rango de lesiones de 15 a 140 y de 18 a 137 respectivamente, **Tabla 2**. En cambio se demostró un aumento en el número de pacientes libres de lesiones gadolinio positivas en T1 con una media de comparación de 0.26 (0.85; -0.12 a 0.65) $p > 0.17$ sin encontrar diferencia significativa en la comparación de ambos parámetros de imagen. **Tabla 3, Figura 4 y 5.**

Tabla 3: Análisis comparativo de objetivos clínicos y de Imagen años previos vs año con Fingolimod

	2014 vs Fingolimod (n=21)	valor p
Características clínicas de la enfermedad		
Tasa anualizada de recaídas (TAR)		
Media (DE; 95% IC)	0.36 (0.52; 0.12 a 0.60)	0.005
Escala Discapacidad EDSS*		
Media (DE; 95% IC)	1.04 (1.76; 0.24 a 1.84)	0.013
Número de recaídas por año		
Media (DE; 95% IC)	0.43 (0.68; 0.12 a 0.73)	0.009
Características por IRM°		
Número de lesiones hiperintensas T2		
Media (DE; 95% IC)	-1.09 (6.11; -3.88 a 1.69)	0.421
Número de lesiones gadolinio positivas T1		
Media (DE; 95% IC)	0.26 (0.85; -0.12 a 0.65)	0.171

*EDSS= Expanded Disability Status Scale. °IRM Imagen Resonancia Magnética

Entre los efectos adversos más comúnmente presentados se encuentran las infecciones respiratorias en el 52% de los pacientes e infección de vías urinarias 19%, cefalea en 24%. Linfopenia moderada en 24% y severa en un paciente 5% elevación de enzimas hepáticas más de 3 veces valor normal 9% y en un paciente 5% se elevaron más de 5 veces el valor normal. Se encontró que los pacientes disminuyeron el nivel de linfocitos en promedio 63% en los primeros 3 meses de tratamiento. No se documentaron edema macular, alteraciones cardiacas de tipo bloqueo aurículo-ventricular ni muertes durante el periodo de observación. **Tabla 4**

Tabla 4: Efectos adversos y seguridad del paciente durante uso de Fingolimod

	Fingolimod (n=21)
Eventos Adversos	
Muertes	0
Frecuentes	
Infecciones respiratorias	11 (52%)
Infección urinaria	4 (19%)
Infección por virus herpes	1 (5%)
Edema macular	0
Cefalea	5 (24%)
Elevación de enzimas hepáticas	
ALT*	6 (29%)
> 3 veces normal	2 (9%)
> 5 veces normal	1 (5%)
AST°	2 (9%)
Alteraciones en sangre y linfa	
linfopenia	
Porcentaje de disminución a 3 meses	63%
moderada	5 (24%)
severa	1 (5%)
Alteraciones cardiacas	
Bloqueo AV´	0

*ALT= Alanino aminotransferasa °AST= Aspartato aminotransferasa. ´AV= bloqueo Auriculo-Ventricular

Figura 4 Comportamiento de lesiones hiperintensas en secuencia T2 FLAIR IRM.

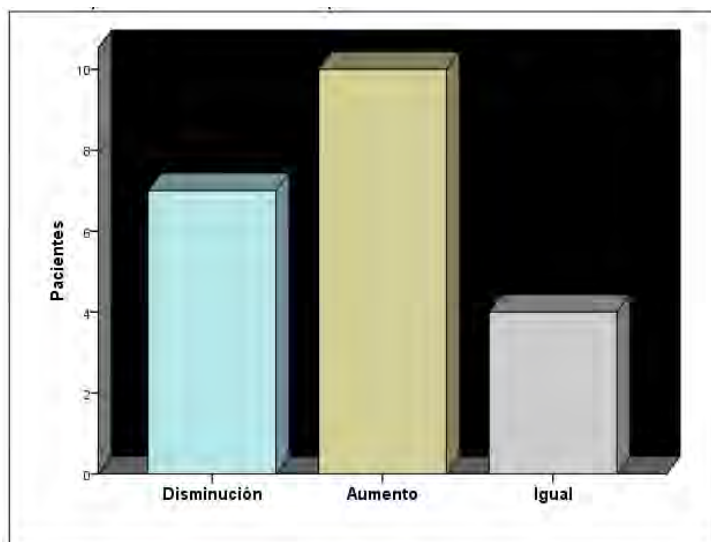
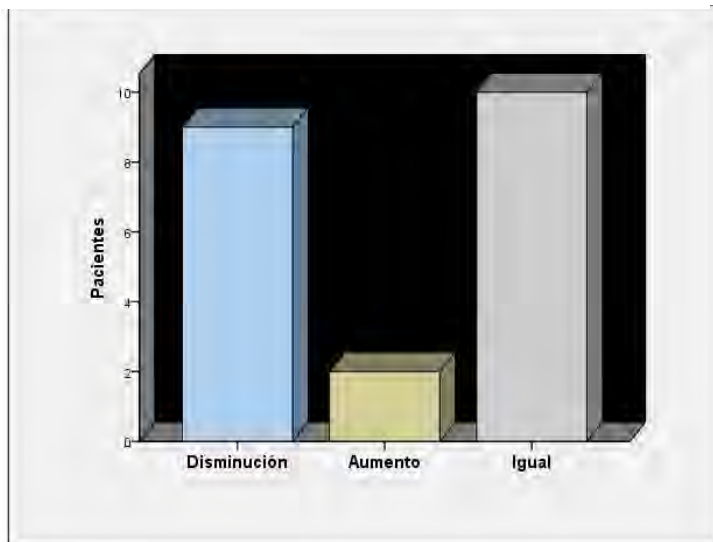


Figura 5 Comportamiento de lesiones gadolinio positivas en secuencia T1 IRM.



DISCUSIÓN

Nuestros hallazgos demuestran que Fingolimod 0.5 mg puede mejorar los resultados relacionados con las recaídas en pacientes con Esclerosis Múltiple RR con un efecto similar al encontrado en los estudios controlados (17, 18, 20, 21). La tasa anual de recaídas disminuyó de manera significativa en 78% de los pacientes, similar a lo encontrado en los dos estudios fase II FREEDOMS Y TRANSFORMS en los cuales la disminución fue de 54% Y 52% respectivamente. (4,20). Así mismo el número total de recaídas mostró una disminución significativa en comparación con manejo previo con promedio de 52% con terapias previas a 10% con Fingolimod; así mismo el tipo de brote y la severidad de los mismos fue menor (datos no mostrados).

Así mismo en el presente estudio encontramos aumento de pacientes libres de progresión de la enfermedad evaluado con escala EDSS, sin embargo en el análisis estadístico no se encontró diferencia significativa al compararlo con las terapias previas (29, 30); de la misma manera en otros estudios no se encontró diferencia significativa en la escala de discapacidad lo que puede deberse a que gran parte de los pacientes tenían al inicio de tratamiento escalas de 0. (17)

Como limitaciones de éste estudio se debe señalar las diferencias entre los estudios existentes principalmente en la población de estudio ya que la escala basal de EDSS fue de 0 o menor de 2 en la mayoría de los pacientes, además del promedio de la evolución de la enfermedad fue más corta en nuestro estudio, la aleatorización de los sujetos que en nuestro caso se incluyó a los sujetos que habían iniciado con Fingolimod y por último el seguimiento de los pacientes de solo 12 meses en comparación con los estudios controlados con seguimiento de 24 meses.

En cuanto a actividad inflamatoria de la enfermedad por IRM encontramos una mejoría en parámetros de imagen con Fingolimod ya que incrementó el número de pacientes libres de nuevas lesiones gadolinio positivas 80% de los cuales disminuyeron en 41% y se mantuvieron igual en 47%; que en los estudios controlados vs placebo se encontró en 89% y vs Interferón beta 1a (INFB-1a) fue

de 90%. (17, 18, 20, 21). No así en el número de lesiones hiperintensas en secuencia T2 FLAIR ya que se encontró un número mayor de las mismas posterior al inicio con Fingolimod, sin embargo en el análisis estadístico el aumento no mostro significancia, cabe señalar que éste parámetro es difícil de cuantificar si no se cuenta con software que analice las lesiones de manera cuantitativa por lo que en los estudios controlados de evalúa la volumetría cerebral misma que n fue posible analizar por las características de resonador lo cual fue una limitante de éste estudio.

En relación a seguridad del paciente y efectos adversos de cualquier tipo se presentaron en 70 % de los pacientes, los de carácter grave solo en el 10%, mismo porcentaje de los estudios FREEDOMS y TRANSFORMS; los efectos adversos más comunes fueron los de tipo infeccioso, dentro de los cuales las infecciones de vías respiratorias superiores, inferiores y de la vía urinaria se presentaron en orden de frecuencia con 59 y 19%, similares a las descritas en la literatura. (20) Se documentó en una paciente enfermedad por virus de herpes simple no severo. Como efectos adversos sintomáticos el más frecuente fue cefalea que en la mayoría de los pacientes de carácter leve sin requerir medicación. No se documentó edema macular al momento de la evaluación final (31), ni alteraciones cardiacas de tipo, bradicardia sintomática ó bloqueo aurículo ventricular. Cabe señalar que el periodo de vigilancia de los pacientes fue de 12 meses y algunos de los efectos adversos en los estudios controlados se presentaron posteriores al año. (20, 25)

Uno de los parámetros esperados por el mecanismo de acción del medicamento es la disminución del conteo de linfocitos misma que se detectó desde la primera evaluación a los 90 días de tratamiento con una disminución promedio a 36% manteniéndose durante el estudio en rangos de 21 a 36% (datos no mostrados); solo un paciente (5%) presento linfopenia severa, comparado con 9% en los estudios existentes. (20)

Así mismo uno de los efectos adversos fue la alteración en el perfil de enzimas hepáticas ya que se elevó de manera asintomática sobre todo la enzima alanina-transferasa (ALT) dosis-independiente; tres veces su valor normal en 2 pacientes (9%), en comparación con estudios previos en donde se presentó en el 7%; sin necesidad de suspender tratamiento ya que mejoro el perfil en tomas posteriores. Solo un paciente (5%) elevo más de 5 veces valor normal mismo que fue suspendido temporalmente (en este caso no se incluyó en el análisis como discontinuación de tratamiento ya que fue posterior a 12 meses), en los estudios previos se presentó esta elevación en 8 pacientes (2%). (20, 25, 29)

La tolerabilidad de tratamiento con Fingolimod en este estudio fue de 100% ya que la totalidad completo los 12 meses con tratamiento, lo descrito en los estudios existentes son 81.2% para FREEDOMS y 89.7% para TRANSFORMS, sin embargo nuevamente hay que señalar el tiempo de seguimiento menor en este trabajo.

CONCLUSIONES

En este estudio se demostró que el tratamiento con Fingolimod como terapia modificadora de la enfermedad en pacientes con Esclerosis Múltiple RR de nuestro hospital es efectivo ya que mejora el perfil clínico y de imagen con resultados similares a los estudios controlados existentes (13, 15, 17, 18, 20, 21) Así mismo el perfil de seguridad fue consistente con los estudios más recientes pivote en fase 3 (20,25). Es importante recalcar que por la alta incidencia de infecciones y elevación de enzimas hepáticas así como la linfopenia es necesario que sean considerados por el personal médico que tratará a éste tipo de pacientes requiriendo la implementación de un programa de manejo y prevención de riesgos en beneficio de la seguridad de los pacientes.

Consideramos este estudio como un estudio pivote con el cual se podrá continuar con la vigilancia prolongada de los pacientes para conocer más a fondo el comportamiento del medicamento e identificar posibles efectos adversos; además se podrá evaluar de manera posterior parámetros complementarios como adherencia al tratamiento, mejoría en el perfil cognitivo, volumetría cerebral e incluso un estudio costo beneficio. De forma interesante, existen corriendo estudios (INFORMS) con este fármaco para la forma primaria progresiva de EM, resultados que se tendrán que evaluar en un futuro cercano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bar-Or A. Multiple Sclerosis: Immune Pathogenesis and Therapeutics. Up Date in Multiple Sclerosis. Education Program Syllabus. American Academy of Neurology 60th Annual Meeting 2008; 123-7
2. Confavreux C, Vukusic S. Accumulation of irreversible disability in multiple sclerosis: from epidemiology to treatment. Clin Neurol Neurosurg 2006; 108: 327-32.
3. Kantarci OH, Weinshenker BG. Natural History of Multiple Sclerosis. Neurol Clin 2005; 23: 17-38.
4. Flores-Rivera J. Fingolimod: Una novedosa terapia, modulador de los receptores de esfingosina para las formas recurrentes de esclerosis múltiple. Rev Mex Neuroci 2011; 12: 250-261.
5. Velázquez M, López-Prieto, Márquez, Rivera-Castaño. Características epidemiológicas de la Esclerosis Múltiple en un estado fronterizo con los Estados Unidos de Norteamérica. Arch Neuroci 2002; 3: 147-150.
6. Lublin F, Reingold S. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. Neurology 1996; 46: 907-11.
7. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. I. Clinical course and disability. Brain 1989; 112: 133-46.
8. Cuevas GC, Velázquez QM, Núñez O. Consenso Mexicano para la Esclerosis Múltiple, Guía diagnóstica y terapéutica. Rev Mex Neuroci 2007; 8: 155-62.

9. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and longterm disability. *Brain* 2010; 133: 1914-29.
10. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and longterm disability. *Brain* 2010; 133: 1914-29.
11. Hafler DA, Slavik JM, Anderson DE, O` Connor KC, De Jager P, Baecher-Allan C. Multiple sclerosis. *Immunol Rev* 2005; 204:208-31.
12. M. Mehling, T.A. Johnson, J. Antel, L. Kappos, A. Bar-Or. Clinical immunology of the sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76: 20-7
13. Pelletier D, Hafler. Fingolimod for Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 339-49.
14. Chun J and Hartung H. Clinical Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis. *Neuropharmacology* 2010; 33: 91-101
15. Ingwersen J, Aktas O, Kuery P, Kieseier B, Boyko A, Hartung H. Fingolimod in multiple sclerosis: Mechanisms of action and clinical efficacy. *Clinical Immunology* 2012; 142: 15–24
16. Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *British Journal of Pharmacology* 2009; 158: 1173–1182
17. Kappos L, Radue EW, O`Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral Fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401.

18. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-15.
19. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
20. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Jun; 13: 545-56.
21. Lesley J. Fingolimod A Review of its Use in the Management of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2011; 25 (8): 673-698.
22. Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, Heining P, Schmouder R, Francis G, et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 Nov;9:883-97.
23. Singer B, Ross AP, Tobias K. Oral fingolimod for the treatment of patients with relapsing forms of multiple sclerosis. *Int J Clin Pract*. 2011 Aug;65:887-95.
24. Novartis Pharmaceuticals Corporation. US prescribing information: Gilenya_(fingolimod) capsules [online]. Available from URL: <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/gilenya.pdf> [Accessed 2010 Dec 8]
25. Kovarik JM, Hartmann S, Bartlett M, et al. Oral intravenous crossover study of fingolimod pharmacokinetics, lymphocyte responses and cardiac effects. *Biopharma Drug Dispos* 2007; 28: 97-104

26. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *ANN Neurol* 2005; 58: 840 – 846.
27. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059-2069.
28. Kurtzke JF. Rating Neurologic Impairment in Multiple Sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
29. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013;73:327- 340.
30. Lorenzo A, Rodríguez C y Ais A. Nuevos tratamientos para la esclerosis múltiple. *Med Clin (Barc)*. 2013; 140: 76–82.
31. Jain N, Bhatti MT. Fingolimod-associated macular edema: incidence, detection, and management. *Neurology* 2012; 78: 672-80.

ANEXOS

Criterios de McDonald para el Diagnóstico de Esclerosis Múltiple

Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L et al. Diagnosis Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58 (6): 840 – 846.

CLÍNICA (BROTOS)	LESIONES OBJETIVAS	REQUISITOS ADICIONALES
2 o más	Más de 2	Ninguno. Evidencia clínica suficiente.
2 o más	1	Diseminación en espacio por IRM, o LCR positivo y 2 o más lesiones en la IRM consistentes con EM, o Un brote más que involucre topografía diferente.
1	2	Diseminación en tiempo por IRM, o Un segundo brote.
1 (monosintomático)	1	Diseminación en espacio por IRM, o LCR positivo y 2 o más lesiones en la IRM consistente con EM, y Diseminación en tiempo por IRM, o Un segundo brote.
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM		1 año de progresión de la enfermedad (determinación retrospectiva o prospectiva) y 2 de los siguientes: IRM de encéfalo positiva (9 lesiones en T2 ó 4 ó más lesiones en T2 con Potenciales Evocados Visuales Positivos). IRM de médula espinal positiva (2 lesiones en T2). LCR Positivo.

Criterios de Barkhof para el Diagnóstico Radiológico de Esclerosis Múltiple

Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Brain 1997; 120: 2059-2069

1) Diseminación en Espacio (Se requiere el cumplimiento de 3 de 4):

- a) 1 Lesión captante de Gadolinio o 9 lesiones hiperintensas en T2 si no captan.
- b) 1 o más lesiones infratentoriales.
- c) 1 o más lesiones yuxtacorticales.
- d) 3 o más lesiones periventriculares.

* Una lesión espinal equivale a una lesión supratentorial. Si capta gadolinio equivale a una lesión captante en encéfalo. Una lesión espinal puede contribuir al número de lesiones requeridas en el T2.

2) Diseminación en tiempo:

- a) Detección de lesiones captantes de gadolinio después de 3 meses del cuadro inicial. Estos no corresponden al evento inicial.
- b) Detección de una nueva lesión en T2 comparado con una examinación previa. Ésta aparece 30 días después del cuadro inicial.

Escala Funcional (FS) para la EDSS de Kurtzke: Criterios de puntuación

Kurtzke JF. Rating Neurologic Impairment in Multiple Sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33 (11): 1444-1452.

Piramidal

1. Normal.
2. Signos anormales sin incapacidad.
3. Incapacidad mínima.
4. Paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
5. Paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada.
6. Paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa.
7. Cuadriplejía.

Cerebelo

1. Normal.
2. Signos anormales sin incapacidad.
3. Ligera ataxia.
4. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.
5. Ataxia intensa de todas las extremidades.
6. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.
+ : Añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba.

Tronco del encéfalo

1. Normal.
2. Solamente signos.
3. Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad.
4. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares.
5. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad.
6. Incapacidad para tragar o hablar.

Sensibilidad

1. Normal.
2. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades.
3. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros.
4. Incapacidad moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros.
5. Incapacidad intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros.
6. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros.
7. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.

Vejiga e Intestino (*Redefinición de Goodkin et al. Neurology 1992; 42: 859-863*)

Instrucciones. Añada un punto más en la puntuación de 1-4 vesical si se usa autocateterismo vesical. Puntúa la situación peor del modo siguiente:

Vejiga

1. Función normal.
2. Ligero titubeo, urgencia o retención.
3. Moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.
4. Incontinencia < semanal.
5. Incontinencia > semanal.
6. Incontinencia diaria.
7. Catéter vesical.

Intestino

1. Función normal.
2. Estreñimiento de < diario, sin incontinencia.
3. Estreñimiento de menos de a diario pero no incontinencia.
4. Incontinencia < semanal.
5. Incontinencia > semanal pero no a diario.
6. Ningún control intestinal.
7. Grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.

Visión

1. Normal.
2. Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
3. El ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.
4. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.
5. Incapacidad entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
6. Incapacidad en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
+ : Añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

Funciones mentales

1. Normal.
2. Alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS).
3. Ligera alteración cognitiva.
4. Moderada alteración cognitiva.
5. Marcada alteración cognitiva.
6. Demencia o síndrome cerebral crónico.

ESCALA AMPLIADA DEL GRADO DE DISCAPACIDAD (EDSS)

Kurtzke JF. Rating Neurologic Impairment in Multiple Sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS). Neurology 1983; 33: 1444-1452

0	Examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
1.0	Ninguna incapacidad pero signos mínimos solamente en un apartado de la FS.
1.5	Ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
2.0	Incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).
2.5	Incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
3.0	Incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
3.5	Deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
4.0	Deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
4.5	Deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
5.0	Camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 solamente, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.
5.5	Camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.
6.0	Requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.
6.5	Ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.
7.0	Incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.
7.5	Incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.
8.0	Limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.
8.5	Confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+.
9.0	Paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.
9.5	Totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
10	Muerte por esclerosis múltiple.