



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”**

TÍTULO

**PRESENCIA DE EVENTOS GRAVES DE TIPO INFECCIOSO EN PACIENTES CON
ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE RECURRENTE PORTADORES DE
DIFERENTES GRADOS DE LINFOPENIA SECUNDARIA AL TRATAMIENTO CON
FINGOLIMOD EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI.**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA

PRESENTA:

**DRA. CATALINA MARQUEZ MARTIN
RESIDENTE DE 3ER AÑO DE NEUROLOGÍA**

TUTOR PRINCIPAL:

**DRA BRENDA BERTADO CORTÉS
MÉDICO NEURÓLOGO**



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



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.

**PRESENCIA DE EVENTOS GRAVES DE TIPO INFECCIOSO EN PACIENTES CON
ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE RECURRENTE PORTADORES DE
DIFERENTES GRADOS DE LINFOPENIA SECUNDARIA AL TRATAMIENTO CON
FINGOLIMOD EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI.**

HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS

DOCTORA

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA

BRENDA BERTADO CORTÉS

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA

TUTOR DE TESIS

DOCTOR

JULIÁN ALBERTO HERNÁNDEZ DOMÍNGUEZ

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA

5/8/2021

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Jueves, 05 de agosto de 2021

Dra. BRENDA BERTADO CORTES

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PRESENCIA DE EVENTOS GRAVES DE TIPO INFECCIOSO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE RECURRENTE PORTADORES DE DIFERENTES GRADOS DE LINFOPENIA SECUNDARIA AL TRATAMIENTO CON FINGOLIMOD EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de Investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3601-142

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

	TEMA	PÁGINA
1	RESUMEN	5
2	MARCO TEÓRICO	7
3	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
4	JUSTIFICACIÓN	21
5	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
6	HIPÓTESIS	21
7	OBJETIVOS	22
8	PACIENTES Y MÉTODOS	22
9	DISEÑO DEL ESTUDIO	23
10	CRITERIOS DE SELECCIÓN	23
11	TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
12	DEFINICIÓN DE VARIABLES	25
13	ASPECTOS ÉTICOS	29
14	RESULTADOS	30
15	DISCUSIÓN	33
16	CONCLUSIÓN	34
17	BIBLIOGRAFÍA	37
18	ANEXOS	42

RESUMEN

TÍTULO. Presencia de eventos graves de tipo infeccioso en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente portadores de diferentes grados de linfopenia secundaria al tratamiento con fingolimod en el hospital de especialidades de centro médico nacional siglo XXI.

Dra. Catalina Marquez Martin, Residente de 3er año de Neurología Clínica del Hospital de Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Dra. Brenda Bertado Cortés, Médico Neurólogo Adscrito al Servicio de Neurología Clínica del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

INTRODUCCIÓN. La esclerosis múltiple remitente recurrente es una enfermedad crónica, inflamatoria y desmielinizante del sistema nervioso central asociado con grado variables de daño axonal y neuronal. Usualmente se presenta con síntomas y signos neurológicos recurrentes, subagudos, mono o multifocales, que tienden a mejorar durante varias semanas a meses. Esta patología afecta con mayor frecuencia a mujeres que a hombres relación 3:1, la edad promedio de diagnóstico a nivel mundial es de 32 años; siendo la causa neurológica más común de discapacidad entre los adultos jóvenes.

OBJETIVO. Describir la ocurrencia de infecciones severas en pacientes con EMRR tratados con fingolimod y con diferentes grados de linfopenia en nuestra unidad.

PACIENTES Y MÉTODOS. Estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo realizado en el Hospital Centro Médico Nacional Siglo XXI. Pacientes con EMRR tratados con fingolimod, se agruparon por grados de linfopenia e infecciones.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las variables cuantitativas se expresaron como media, desviación estándar y rango intercuartil; las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes.

RESULTADOS. 110 pacientes, 76 mujeres (69.1%), 34 hombres (30.9%), media de edad 38.39 (17-63 DE 9.85). Media EDSS inicial 1.59 (0-5.5, DE 1.15), tiempo diagnóstico medio 63.67 meses (3-252, DE 50.96). Previo al inicio de fingolimod, 90.09% de pacientes tenía linfocitos absolutos >1000. A los 6 meses de tratamiento, 35.64% tenía >1000 linfocitos. A los 12 meses 32.95% tenía 501-700 linfocitos, a los 24 meses 34.21% tenía 701-1000 linfocitos. De los 110 pacientes, el 31,8% presentó infecciones leves, de las cuales se informó faringitis en 10%, gastroenteritis 2,7%, infección del tracto urinario 10,9%, infección por VPH 0,9%, infección por SARS-CoV-2 3,6%, herpes oftálmico 0,9%, molusco contagioso 0,9%, candidiasis oral 0,9%. El 68,18% no presentó infecciones de ningún tipo, no se reportó infecciones graves incluso con niveles de linfocitos inferiores a 200.

CONCLUSIONES. La linfopenia selectiva causada por fingolimod no se asoció a infecciones severas en esta población incluso en niveles de 200 a 500 células/mm³.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

1.- Datos del alumno	
Apellido paterno	Marquez
Apellido materno	Martin
Nombres	Catalina
Teléfono	5544702949
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad / Escuela	Facultad de Medicina
Carrera / Especialidad	Neurología Clínica
No. de cuenta	307267843
Correo electrónico	catalina_doc91@hotmail.com
2.- Datos de los tutores	Dra. Brenda Bertado Cortés Especialista en Neurología Clínica Médico Adscrito al Servicio de Neurología Clínica
Tutor principal	Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI Teléfono: 56236363 Ext 919. E-mail: bertadobrenda@hotmail.com
3.- Datos de la tesis	
Título	Presencia de eventos graves de tipo infeccioso en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente portadores de diferentes grados de linfopenia secundaria al tratamiento con fingolimod en el hospital de especialidades de centro médico nacional siglo XXI.
No de páginas	43
Año	2022
No. de registro	R-2021-3601-142

MARCO TEÓRICO

Fingolimod es un agonista de los receptores de esfingosina 1 fosfato; al unirse a su receptor produce una linfopenia redistributiva; con dosis diaria continua, el recuento de linfocitos continúa disminuyendo durante un período de 2 semanas, alcanzando su nadir de aproximadamente el 30% de la línea de base¹.

El estudio pivotal fase III FREEDOMS documento la incidencia de infecciones graves en pacientes con EMRR tratados con fingolimod de 0.5 mg en un 9.6% y 11.4% en paciente que recibieron fingolimod de 1.25 mg².

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia mundial de pacientes con esclerosis múltiple se estima en 36 personas por cada 100 000; esto implica que hay 2.8 millones de personas viviendo con esclerosis múltiple en todo el mundo. Se estima que la prevalencia incrementó de 2.1 millones en 2008 a 2.3 millones en 2013³.

En México, según las publicaciones de series hospitalarias y poblacionales, se indica un incremento en la prevalencia de la esclerosis múltiple: en el norte de México se habla de que hay 13 casos por cada 100 000 habitantes⁴.

Es un trastorno neurológico que se diagnostica con mayor frecuencia en personas de 20 o 30 años, aunque puede desarrollarse a cualquier edad, con un mayor número de casos en mujeres con respecto a hombres 3:1⁵.

Actualmente no existe cura para la EM, pero las terapias modificadoras de la enfermedad pueden ayudar disminuir la recaídas y retrasar la progresión de la discapacidad.

El fingolimod es efectivo en la reducción de la tasa anualizada de recaídas tanto en pacientes naïve como en los que tienen fallo a tratamiento previo con otras terapias modificadoras de la enfermedad⁶.

HISTORIA

A principios de los 90's Fujita, Adachi, et al. formaban parte de un programa de búsqueda de sustancias aisladas a partir de hongos, que se pudieran emplear como inmunosupresores tanto en el área de trasplantes como en la de enfermedades autoinmunes⁷. En 1992 lograron aislar un metabolito llamado "Miriocina", a partir de un hongo: *Isaria sinclairii*, de la clase ascomicetes (la clase más grande del reino fungi), dicho hongo ha sido empleado en la medicina tradicional china como "hongo de la eterna juventud", su efecto era de 10 a 100 veces más potente que la ciclosporina,⁸ este metabolito actuaba inhibiendo la palmitoil-serin- transferasa, e inhibía la proliferación de las células T⁹. sin embargo, mostró ser tóxica y con características fisico-químicas desfavorables como baja solubilidad. Las eventuales modificaciones llevaron a la síntesis de un nuevo compuesto: 2-amino 2[2-(4-octylphenyl)ethyl]-1,3-propanediol o FTY 720, que no inhibía la proliferación y activación de células T y B, ni la producción de citoquinas ni anticuerpos, que no modificaba la actividad de la serina-palmitoil transferasa, pero sí tenía la influencia para modificar el tráfico de células T, sin los efectos tóxicos de la miriocina, logrando así un comportamiento distinto al metotrexato y mitoxantrona¹⁰.

Se empezó a utilizar inicialmente en pacientes con trasplante renal para prevenir la reacción injerto contra huésped, sin embargo, se demostró que por sí sólo no tenía la suficiente potencia como para inhibir dicha reacción, que se debía administrar como

terapia de adición a ciclosporina y dicha combinación no mostraba superioridad a las terapias ya empleadas, así que suspendió esta línea de investigación¹¹. FTY 720 se probó en varios modelos de enfermedades autoinmunes: artritis, dermatitis, miocarditis, miastenia gravis y lupus eritematoso sistémico. Especial interés generó la aplicación en modelos de encefalomiелitis experimental autoinmune, donde se lograba una excelente respuesta clínica de los animales de experimentación ante este tratamiento¹². El FTY720 se denominó FINGOLIMOD, por la semejanza estructural con la esfingosina, aparece por primera vez con este nombre en las publicaciones de Kappos y Massberg en 2006¹³. En 2002 se iniciaron los estudios clínicos fase II, siendo el primero en ser publicado el de Kappos, et al., donde se establecía eficacia y seguridad de FINGOLIMOD en pacientes con esclerosis múltiple. Dos estudios clínicos fase III FREEDOMS y TRANSFORMS permitieron establecer la dosis y el perfil de seguridad y tolerabilidad de Fingolimod en 2009. Las autoridades sanitarias de Rusia, el Servicio Federal de Vigilancia en Salud y Desarrollo Social, en 2010 concedieron la aprobación para Fingolimod a dosis de 0.5 mg oral una vez al día para el tratamiento de esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR). La Food and Drug Administration (FDA) en los Estados Unidos de Norte América también la aprueba como tratamiento de primera línea para EMRR. En 2011 se aprobó en la Unión Europea, en Australia, Argentina, Brasil, Canadá y México.

FISIOPATOLOGÍA.

La esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) es una enfermedad crónica, inflamatoria y desmielinizante del sistema nervioso central asociado con grado variables

de daño axonal y neuronal. Usualmente se presenta con síntomas y signos neurológicos recurrentes, subagudos, mono o multifocales, que tienden a mejorar durante varias semanas a meses¹⁴⁻¹⁸.

La respuesta inmune es principalmente por linfocitos T, con escasas células B y plasmáticas, con activación de macrófagos y de la microglía. La activación de los linfocitos T ocurre como respuesta al reconocimiento de un antígeno presentado en el complejo HLA clase II, lo que causa la liberación de sustancias coestimuladoras que interactúan con los linfocitos. Los linfocitos activados proliferan y se diferencian en dos tipos, los cooperadores y los citotóxicos. Los linfocitos activado cooperadores los podemos dividir en dos tipos: Th1 y Th2. Los Th1 liberan citocinas inflamatorias que activan a los macrófagos que median la destrucción de la mielina. Los Th2 secretan citocinas antiinflamatorias y estimulan a los linfocitos B para producir anticuerpos. La liberación de IL-10, IL-2, IFN gamma y TNF- α causan un aumento en los receptores de ciertas citocinas en la membrana celular de las células inmunitarias, como son CCR5 y CXCR3, siendo más importante su expresión en las zonas afectadas.

La patología de la esclerosis múltiple se caracteriza por áreas desmielinizadas confluentes en la materia blanca y gris del cerebro así como en médula espinal. La inflamación está presente en todas las etapas de la esclerosis múltiple, pero es más pronunciada en las fases agudas que en las etapas crónicas. Las lesiones tempranas muestran infiltrados de macrófagos, seguido de linfocitos T CD8 +, en menor cantidad linfocitos T CD4, células B y células plasmáticas¹⁹⁻²¹.

Las estrategias de tratamiento para la esclerosis múltiple como los medicamentos modificadores de la enfermedad están enfocados en reducir la frecuencia de las recaídas

y retrasar la progresión de la discapacidad²². El fingolimod ha sido el primer fármaco oral para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente. Actúa como antagonista funcional del receptor SP-1, e impide la migración de linfocitos fuera de los ganglios linfáticos y, con ello, la recirculación de linfocitos T y B autorreactivos hacia el sistema nervioso central ²³⁻²⁴.

La S1P es un esfingolípido de la membrana celular involucrado en diversos procesos fisiológicos que canaliza su efecto a través de cinco receptores S1P acoplados a proteínas G (S1PR1-5).

El fingolimod-1-fosfato, forma activa del fingolimod, es un agonista de los receptores S1PR1, 3, 4 y 5 que presenta afinidades dispares por dichos receptores y nula hacia el receptor S1PR2. Su acción antiinflamatoria tiene lugar a través del receptor S1P de los linfocitos, en una unión que provoca la internalización del receptor y aparentemente genera un antagonismo funcional. Los oligodendrocitos expresan los receptores S1PR1 y S1PR5, y pueden expresar también el S1PR3; las neuronas expresan los S1PR1, 2 y 3, y pueden mostrar el S1PR5; y, por último, los astrocitos y los microglíocitos expresan todos salvo el S1PR4²⁵⁻²⁸.

CLASIFICACIÓN

Desde 2013, los fenotipos que se han utilizado para caracterizar la esclerosis múltiple son:

- Síndrome clínicamente aislado (episodio clínico monofásico típico de desmielinización del SNC en un paciente que no tiene EM).
- Esclerosis múltiple remitente-recurrente.

- Esclerosis múltiple primaria progresiva.
- Esclerosis múltiple secundaria progresiva²⁹.

CUADRO CLÍNICO

En fases iniciales las estructuras del SNC que con mayor frecuencia producen síntomas por una lesión aguda son los nervios ópticos, la médula espinal y el tronco del encéfalo-cerebelo (TABLA 1). Son menos frecuentes los síndromes por lesión aislada de los hemisferios cerebrales o del cerebelo (menos del 5% de los casos) y los síndromes multifocales por afectación simultánea de dos o más regiones del SNC (25% de los pacientes). En brotes subsiguientes existe una tendencia a la recurrencia en la misma localización anatómica³⁰.

TABLA 1.

Evento agudo	Características clínicas
NEURITIS ÓPTICA	Afectación unilateral con pérdida parcial de la agudeza visual, retrobulbar, dolor retroocular asociado, no exudados retinianos ni hemorragias.
MIELITIS AGUDA	Incompleta, posterolateral, síntomas sensitivos más prominentes que motores, fenómeno de Lhermitte.
SÍNDROME DEL TRONCO DEL ENCÉFALO	Oftalmoplejia internuclear unilateral o bilateral.

FENÓMENOS PAROXÍSTICOS	Neuralgia del trigémino, espasmos tónicos, disartria, diplopía, prurito.
-------------------------------	--

La mielitis aguda es en el 40% de los pacientes la primera manifestación clínica de la esclerosis múltiple, la neuritis óptica lo es en el 20% de los pacientes y un síndrome por afección del tronco encefálico representa un 10 a 20% de los pacientes.

El 15% de los pacientes con esclerosis múltiple presenta un curso clínico caracterizado por el empeoramiento progresivo de síntomas y signos neurológicos desde el comienzo de la enfermedad, con o sin brotes superpuestos.

Más del 80% de estos pacientes presenta una paraparesia espástica lentamente progresiva como forma de presentación clínica. Estos pacientes presentan signos de afectación piramidal y más del 60% trastornos sensitivos y esfinteranos.

Las manifestaciones clínicas en una fase establecida como consecuencia de empeoramiento o progresión de la enfermedad son: signos de afección piramidal, trastornos sensitivos, defectos visuales, alteración de la coordinación y de la marcha, trastornos esfinterianos y deterioro cognitivo (Tabla 2)³¹.

TABLA 2.

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	CARACTERÍSTICAS
TRASTORNOS MOTORES	Paraparesia/monoparesia+hiperreflexia+signo de Babinski. Espasticidad (dolor, limita la deambulaci3n, dificulta la higiene).

TRASTORNOS SENSITIVOS	Parestesias, dolor radicular, banda torácica, alteración en la palestesia y cinestesia. Síndrome de la mano inservible.
DOLOR	Debido a trastornos musculoesqueléticos por posturas anormales o fracturas óseas favorecido por la osteoporosis secundario al tratamiento esteroideo. Dolor neuropático.
TRASTORNOS VISUALES Y OCULOMOTORES	Nistagmo evocado por la mirada, horizontal, simétrico, vertical, rotatorio, pendular o en resorte.
TRASTORNOS CEREBELOSOS	Hipotonía, ataxia, nistagmo con sacadas hipermétricas, disartria escándida, temblor de intención.
TRASTORNOS DE LA MARCHA	Marcha espástica, marcha con ataxia sensitiva, marcha cerebelosa.
DETERIORO COGNITIVO	Patrón de afección subcortical, afección de la atención, razonamiento abstracto, fluidez verbal, percepción visuoespacial, velocidad del procesamiento de la información.
TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS	Depresión, trastorno bipolar, psicosis.

FATIGA	Sensación subjetiva de falta de energía, física o mental, percibida por el paciente o por el cuidador.
DISFAGIA	Más del 30% de los pacientes con EM sufre problemas de deglución. La prevalencia de disfagia neurogénica se correlaciona positivamente con el grado de discapacidad.
TRASTORNOS ESFINTERIANOS Y SEXUALES	Los trastornos urinarios aparecen en más del 75% de los pacientes. Hiperactividad del detrusor, que se manifiesta en forma de urgencia miccional o por disinergia detrusor-esfinteriana retención urinaria e incremento del residuo posmiccional, estreñimiento. La disfunción eréctil es muy frecuente y afecta al 75% de ellos.

DIAGNÓSTICO

Los criterios de diagnóstico para la esclerosis múltiple, desarrollados por primera vez en la década de 1950 han sido objeto de varias revisiones, todas centrado en tres requisitos principales para un diagnóstico de EM:

1. Evidencia clínica objetiva de afectación del sistema nervioso central.
2. Evidencia de lesiones diseminadas en el tiempo y espacio.

3. Exclusión de otras condiciones que podrían explicar mejor los aspectos clínicos y paraclínicos.

Los criterios actuales son los Criterios diagnósticos de McDonald 2017 (TABLA 3)³².

TABLA 3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE MCDONALD 2017

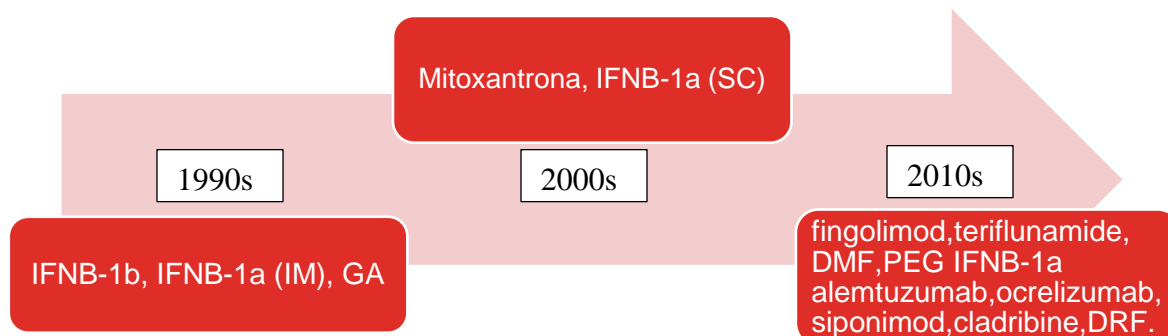
	Número de lesiones con evidencia clínica objetiva	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico
>0=2 ataques clínicos	>0=2	ninguno
>0=2 ataques clínicos	1 (evidencia histórica de un ataque clínico en una localización anatómica distinta)	ninguno
>0=2 ataques clínicos	1	Diseminación en espacio demostrado por un ataque clínico adicional que implique un sitio diferente en el SNC o por IRM.
1 ataque clínico	>0=2	Diseminación en tiempo demostrado por un ataque clínico adicional o por IRM

		o bandas oligoclonales en LCR.
1 ataque clínico	1	Diseminación en espacio demostrado por un ataque clínico adicional que implique un sitio diferente en el SNC o por IRM y Diseminación en tiempo demostrado por un ataque clínico adicional o por IRM o bandas oligoclonales en LCR.

TRATAMIENTO

Los fármacos modificadores de la enfermedad indicados en pacientes con esclerosis múltiple varían en función de las diferentes formas clínicas de presentación. Estas terapias no curan la enfermedad, pero previenen la aparición de nuevos brotes, hacen que estos sean más leves y retrasan la aparición de discapacidad. El tratamiento se ha de mantener de forma indefinida, salvo que existan condiciones como el deseo gestacional, el fallo terapéutico o la aparición de efectos indeseables. Los diferentes fármacos modificadores de la enfermedad se enlistan a continuación (Gráfico 1)³³.

GRÁFICO 1. PANORAMA CAMBIANTE DEL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.



Fingolimod (FTY720) cuyo nombre comercial es Gylenia, modulador del receptor de esfingosina 1 fosfato, fue el primer tratamiento oral para la esclerosis múltiple que ha sido aprobado en EUA, México y Europa; todo esto basado en su perfil de eficacia y seguridad en una dosis de 0.5 mg diarios. La eficacia de esta terapia oral se ha demostrado en estudios doble ciego, placebo controlado y en estudios comparativos con terapia de interferón β -1a.

En el nódulo linfático fingolimod favorece la internalización del S1P1 en las células T naïve o vírgenes, las células T activadas y las células T de memoria central, al tomar el lugar del receptor del S1P1 por eso se denomina agonista en la membrana de estos linfocitos, se interpreta como que no han expresado “nuevamente el receptor”, es decir “simula” que continúa la regulación a la baja, evitando que se genere el gradiente S1P1 y por lo tanto no se permite que el linfocito salga del nódulo. Cabe mencionar que estas células no serán destruidas, ni se verá afectada su función, no hay linfotoxicidad.

Así que el mecanismo de acción se basa principalmente en este secuestro linfocitario, evitando así el cruce de dichos linfocitos a través de la BHE y causando daño directo e indirecto a la mielina, sobre todo de la sub población de Th17. Clínicamente este secuestro se comprobó con una reducción de las cuentas linfocitarias de entre 20 y 30% de la basal, a los días 3 y 7 de tratamiento, pero también hubo una reconstitución de los linfocitos tras discontinuar el tratamiento, esta cohorte fue de voluntarios sanos que tomaron 1.25 mg de Fingolimod por ocho días, y se observó que a los 28 días de la suspensión tuvieron nuevamente 75% de los valores basales de linfocitos, lo que demuestra la reversibilidad del proceso.

Clínicamente este secuestro selectivo permite la conservación de memoria inmunológica intacta, dato que se demostró en los estudios clínicos fase 3 en los que la tasa de infecciones fue semejante a placebo y al comparador. Los pacientes que reciben interferón beta o acetato de glatiramer pueden sustituir directamente su tratamiento por Fingolimod. Los pacientes que reciben tratamiento previo con Natalizumab, deberán tener un tiempo mínimo de “lavado” de tres meses³⁴⁻³⁶.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La esclerosis múltiple remitente recurrente es una enfermedad crónica, inflamatoria y desmielinizante del sistema nervioso central asociado con grado variables de daño axonal y neuronal. Usualmente se presenta con síntomas y signos neurológicos recurrentes, subagudos, mono o multifocales, que tienden a mejorar durante varias semanas a meses⁵.

Esta patología afecta con mayor frecuencia a mujeres que a hombres relación 3:1, la edad promedio de diagnóstico a nivel mundial es de 32 años; siendo la causa neurológica más común de discapacidad entre los adultos jóvenes³.

Por lo antes comentado es importante iniciar un tratamiento modificador de la enfermedad para disminuir la frecuencia de los brotes e impedir la acumulación de discapacidad.

Existen diversos fármacos para el tratamiento de la esclerosis múltiple, con diferentes mecanismos de acción. La forma de elegir el tratamiento se basa en las características del paciente, deseo gestacional, embarazo, compromiso, alergias, actividad y agresividad de la enfermedad³⁴.

Dentro de ellos se encuentra el Fingolimod (Gilenya) cápsulas 0.5mg, por su mecanismo de acción se clasifica en bloqueadores de la migración de los linfocitos actuando como un análogo del receptor de la esfingosina 1 fosfato produciendo una linfopenia selectiva⁶. En el estudio fundamental de fase III FREEDOMS, la incidencia global de infecciones graves se produjo en un 1,6 a un 2,6% de los pacientes. La bronquitis y la neumonía fueron más frecuentes con fingolimod que con placebo (ocurrieron en 41 pacientes [9,6%] que recibieron 0,5 mg de fingolimod y 49 pacientes [11,4%] que recibieron 1,25 mg de fingolimod frente a 25 pacientes [6,0%] que recibieron placebo). En nuestro país, no existen estudios sobre la incidencia de eventos infecciosos graves con los diferentes grados de linfopenia en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente tratados con fingolimod y por lo que surge la siguiente pregunta de investigación.

JUSTIFICACIÓN

Determinar la ocurrencia de infecciones severas en pacientes con EMRR tratados con fingolimod y diferentes grados de linfopenia será de utilidad para elegir de manera oportuna y segura un tratamiento modificador de la enfermedad, optimizando la adherencia terapéutica.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los diferentes grados de linfopenia secundario al tratamiento con fingolimod en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente atendidos en el Hospital de Especialidades del CMN SXXI se asoció a eventos graves de tipo infeccioso?

HIPÓTESIS

La esclerosis múltiple remitente recurrente es la causa neurológica más común de discapacidad entre los adultos jóvenes.

Los pacientes Naive con evolución agresiva y/o falla a tratamiento previo con fármaco modificador de la enfermedad son candidatos a iniciar tratamiento con fingolimod.

El fingolimod es un fármaco cuyo mecanismo de acción bloquea la migración de los linfocitos del nódulo linfático.

La linfopenia redistributiva resultado del tratamiento con fingolimod no condiciona mayor riesgo de presentar eventos graves de tipo infeccioso al conservar células T de memoria.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la ocurrencia de infecciones severas en pacientes con EMRR tratados con fingolimod y con diferentes grados de linfopenia en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar el género y el grupo etario de los pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple remitente recurrente en el Hospital de Especialidades del CMN SXXI.

Determinar el número pacientes con fracaso a TME y número de pacientes Naive tratados con fingolimod.

Determinar el comportamiento de la linfopenia durante el tratamiento con Fingolimod 0.5 mg diarios durante 24 meses en pacientes con EMRR atendidos en el Hospital de Especialidades del CMN SXXI.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente y en tratamiento con fingolimod 0.5mg vía oral cada 24 horas por al menos 6 meses, que fueron atendidos en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI durante enero de 2015 a enero de 2020.

1.- Se documentará por medio del expediente clínico electrónico y físico las características demográficas, escala expandida del estado de discapacidad inicial y tiempo de diagnóstico.

2.- Se realizará revisión de estudios de laboratorio: obteniendo niveles de linfocitos séricos a los 6 meses, 12 meses, 18 meses y 24 meses.

3.- Se realizará revisión de estudios de gabinete (laboratorio, patología, tomografías y resonancias) para documentar eventos graves de tipo infecciosos.

4.- Se registrará los datos en Microsoft Excel.

5.- Se analizarán los datos con el programa SPSS versión 24.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de estudio por la maniobra: observacional

Tipo de estudio por el número de mediciones: longitudinal

Tipo de estudio por la recolección de datos y dirección de estudio: retrospectivo.

Tipo de estudio por el procesamiento de información: analítico.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión:

1.- Pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente y en tratamiento con fingolimod 0.5mg vía oral cada 24 horas, atendidos en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

2.- Pacientes que cuenten con expediente clínico electrónico o físico completo y se encuentren en seguimiento por el servicio de neurología de CMN SXXI.

3.- Pacientes mayores de 18 años.

Criterios de Exclusión:

1. Pacientes que cuenten con expediente clínico electrónico o físico incompleto.
2. Pacientes menores de 18 años.
3. Pacientes que no estén bajo tratamiento con fingolimod.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por conveniencia, toda vez que ingresarán aquellos pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente y en tratamiento con fingolimod 0.5 mg vía oral cada 24 horas de enero de 2015 a enero de 2020.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Recolección de Datos: Será a través de la hoja de recolección de datos Anexo 2.
- Organización de Los Datos: Se utilizará el Software de Excel 2019 para la captura y codificación de los datos obtenidos.
- Prueba Estadística: Para las variables sociodemográficas de los participantes del estudio se utilizará estadística descriptiva. Las variables cualitativas se expresarán en frecuencias relativas y porcentajes. Las variables cuantitativas se presentarán en medidas de tendencia central: media, mediana, de dispersión como desviación estándar.
- Paquete Estadístico: Se utilizará el sistema estadístico SPSS Versión 24.
- Presentación de datos: Las variables nominales serán expresadas en porcentajes. Para las variables nominales y ordinales se utilizarán gráficas de barras. Variables numéricas con distribución normal se expresarán en media y desviación estándar; variables numéricas sin distribución normal se expresarán en mediana e intervalo.

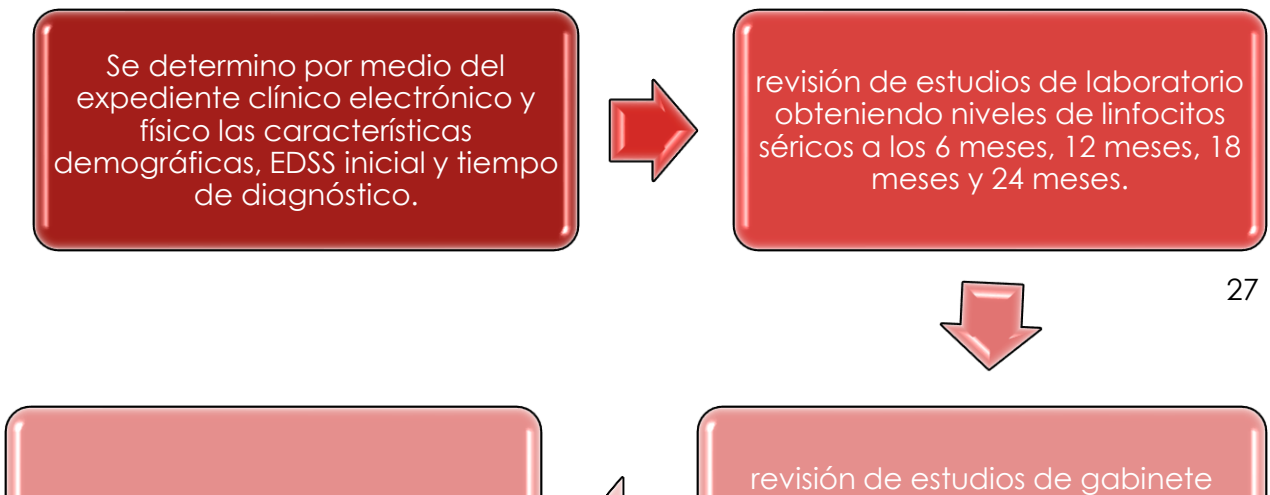
VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA MEDICION
ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE RECURRENTE (VARIABLE INDEPENDIENT E)	Enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central con recaídas y remisión	Enfermedad autoinmune inflamatoria, desmielinizante, crónica del sistema nervioso central con grado variables de daño axonal y neuronal, con síntomas y signos neurológicos recurrentes.	Cualitativ a o Dicotómi ca	Presente o ausente
GÉNERO	Conjunto de personas o cosas que tienen características	Rasgos fenotípicos y genotípicos que diferencia una	Cualitativ a o Nominal	Hombre o Mujer

	generales en común	mujer de un hombre		
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo desde su nacimiento	Años de vida desde la fecha de nacimiento a la fecha actual.	Cuantitativa/ Continua	Entre 18-63 años
EDSS INICIAL	Escala de discapacidad de la enfermedad al inicio del estudio	Escala expandida del estado de discapacidad de Kurtzke	Cuantitativa/continua	0-7
TIEMPO DE DIAGNÓSTICO	Tiempo transcurrido desde que se determinó la enfermedad	Momento en el cual se establece el diagnóstico de alguna enfermedad	Cuantitativa/continua	3-252 meses
TRATAMIENTOS PREVIOS	Medicamento tomado antes de iniciar fingolimod	Tratamiento modificador de la enfermedad con falla a tratamiento antes de iniciar fingolimod	Cualitativa/dicotómica	Presente o ausente

<p>EVENTOS GRAVES DE TIPO INFECCIOSO</p>	<p>Infecciones que condicionan hospitalización o alto grado de discapacidad</p>	<p>Neumonía, infecciones oportunistas.</p>	<p>Cualitativa/dicotómica</p>	<p>Presente o ausente.</p>
---	---	--	-------------------------------	----------------------------

DIAGRAMA DE FLUJO



CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo al artículo 17, fracción II del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, esta investigación se considera **sin riesgo** ya que únicamente se tomarán datos de los expedientes.

La elaboración del presente trabajo de investigación se apega a las normas y acuerdos internacionales como el informe Belmont, las normas éticas de la Ley General de salud y de la declaración de Helsinki.

Riesgos y beneficios: Se trata de un estudio observacional en el que únicamente se registrarán los datos importantes de los pacientes atendidos y en seguimiento en la clínica de enfermedades desmielinizantes del centro médico nacional siglo XXI con el diagnóstico de EMRR y en tratamiento con Fingolimod no implicando ningún riesgo para los participantes, favoreciendo el beneficio colectivo a pacientes con EMRR.

El paciente no recibirá un beneficio directo de su participación en el estudio, sin embargo, el análisis de los datos obtenidos al final del estudio será principalmente científico.

Confidencialidad: Con el fin de mantener la confidencialidad de los datos generados por el paciente a nivel individual, los datos recolectados se etiquetarán únicamente y de manera consecutiva en número arábigos iniciando en 01 y terminando con número de lugar consecutivo del último paciente registrado en el estudio, la información epidemiológica y el resto de las variables incluidas serán desde entonces procesada con el número asignado a la muestra como identificador.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Financiamiento y Factibilidad.

RECURSOS HUMANOS:

- Investigador principal: Catalina Marquez Martin, Residente de 3er año de Neurología Clínica del Hospital de Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Asesor de Tesis: Dra. Brenda Bertado Cortés, Médico Adscrito al Servicio del Servicio de Neurología Clínica, del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

RECURSOS FISICOS Y TECNICOS: El Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuenta con una plataforma en línea llamada expediente clínico electrónico, así como un área de Archivo Clínico donde se guardan los expedientes clínicos por un periodo de 5 años de acuerdo a la norma oficial del expediente clínico.

RECURSOS FINANCIEROS: Propios del Instituto Mexicano del Seguro Social y del investigador principal.

RESULTADOS

Se incluyeron 110 pacientes; 101 completaron seis meses, 88 completaron doce meses, 61 completaron dieciocho meses y 38 completaron veinticuatro meses de seguimiento. 76 (69,1%) pacientes eran mujeres y 34 (30,0%) eran hombres, con una edad media de 38,39 años (17,63, DE 9,85). La EDSS inicial media fue de 1,59 (0-5,5, DE 1,15), con un tiempo medio desde el diagnóstico de 63,67 meses (3-252, DE 50,96). En la tabla 1 se muestran las características demográficas de los pacientes.

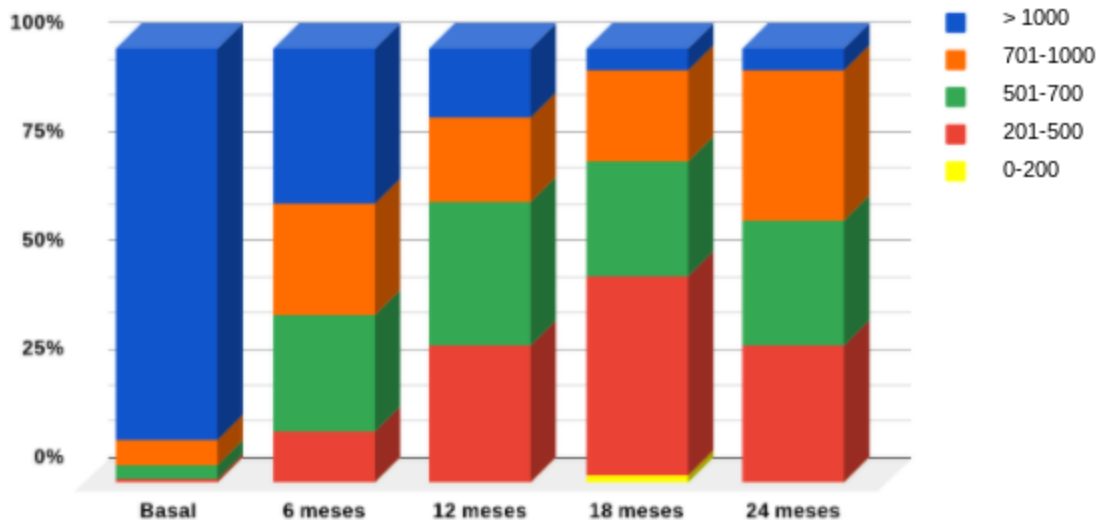
TABLA 1. Características demográficas

Características	Resultados
Hombre n (%)	34 (30.9%)
Mujer n (%)	76 (69.1%)
Edad * (DE)	38.39 (17-63 DE 9.85)
EDSS * (DE)	1.6 (0-7, DE 1.2)
Tiempo de diagnóstico * (DE)	63.67 (3-252, DE 50.96)
Tratamientos previos n (%):	
Naive	25 (22.7%)
Interferon de 6 millones	23 (20.9%)
Interferon de 8 millones	18 (16.36%)
Interferon de 12 millones	8 (7.27%)
Acetato de glatiramer	25 (22.72%)
Dimetilfumarato	1 (0.9%)
Teriflunamida	1 (0.9%)
Rituximab	1 (0.9%)
Mitoxantrona	1 (0.9%)
Natalizumab	3 (2.72%)
Ocrelizumab	1 (0.9%)
Azatioprina	2 (1.80%)
Inmunoglobulina	1 (0.9%)

*Media, DE desviación estándar.

De los 110 pacientes, el 22.7% corresponde a 25 pacientes Naive; previo al inicio de fingolimod, el 90.09% de pacientes tenía niveles de linfocitos >1000. A los 6 meses de tratamiento, el 35.64% tenía >1000 linfocitos, el 26.73% tenía rangos de linfocitos de 501-700. A los 12 meses de tratamiento, el 32.95% tenía 501-700 linfocitos, el 31.81% tenía 201-500 linfocitos. A los 18 meses de tratamiento, el 45.90% tenía 201-500 linfocitos y 21.31% tenía 701-1000 linfocitos. A los 24 meses 34.21% tenía 701-1000 linfocitos y 31.57% tenía 201-500 linfocitos. En la gráfica 1 se muestra la proporción de pacientes en cada grupo de niveles de linfocitos durante el seguimiento.

GRAFICA 1. Niveles de linfocitos durante 24 meses.



De los 110 pacientes, el 68,18% no presentó infecciones de ningún tipo, el 31,8% presentó infecciones leves, de las cuales se informó faringitis en 10%, gastroenteritis 2,7%, infección del tracto urinario 10,9%, infección por VPH 0,9%, SARS-CoV-2 infección 3,6%, herpes oftálmico 0,9%, molusco contagioso 0,9%, candidiasis oral 0,9%. No hubo

infecciones graves 0%; como encefalitis herpética, leucoencefalopatía multifocal progresiva, tuberculosis pulmonar, neumonía por pneumocystis o toxoplasmosis durante el seguimiento incluso con niveles de linfocitos inferiores a 200.

DISCUSIÓN

La EM afecta a adultos jóvenes entre 20 y 40 años, con una mayor prevalencia en el sexo femenino. En nuestro estudio la edad media fue de 38,39 años y las mujeres fueron más prevalentes que los hombres (69,1% vs 30,9% respectivamente), lo que coincide con las referencias.

Las indicaciones de fingolimod son: EMRR con EDSS entre 0-5,5, pacientes naive con enfermedad agresiva o fracaso del tratamiento¹⁹. Todos los pacientes incluidos en nuestro estudio tenían estas características.

Fingolimod actúa como un antagonista funcional del receptor de fosfato de esfingosina, que produce una redistribución linfocítica selectiva que concluye en linfopenia.

En nuestro estudio, el 0,9% de los pacientes recibieron tratamientos que reducen el recuento de linfocitos; de donde, estos pacientes tenían recuento de linfocitos entre 201-500 previos a iniciar con fingolimod. Este grupo de pacientes completó 24 meses de tratamiento sin infecciones ni menor linfopenia. A los 18 meses, el 1,63% de los pacientes presentaba un recuento de linfocitos inferior a 200 células / mL, en los que se modificó la administración de fingolimod de dosis diaria a días alternos, completando 48 meses (manteniendo esta dosis durante 6 meses) sin infecciones oportunistas u otras complicaciones. Los pacientes tenían una EDSS basal media de 1,59 (0-5,5, DE 1,15), después del tratamiento con fingolimod, mostraron una disminución estadísticamente

significativa en la EDSS a los 6 meses con una EDSS media de 1,2 (0-5, DE 1,13, $p = 0,001$). En nuestro estudio, no se observaron diferencias en la eficacia del tratamiento con fingolimod en dosis alternas y dosis diarias.

La ausencia de infecciones graves / oportunistas se debe a la linfopenia selectiva, que previene la migración de linfocitos vírgenes de los ganglios linfáticos y la retención de linfocitos T de memoria en el tejido linfático secundario. Por lo tanto, en la circulación sanguínea hay más células T de memoria, lo que reduce el riesgo de infección. Prevenimos las infecciones graves por herpesvirus mediante la realización de serología frente al virus varicela zoster antes del inicio del tratamiento y la vacunación en sujetos seronegativos.

CONCLUSIONES

Durante el seguimiento, el recuento de linfocitos no fue linealmente descendente como se describe en las referencias; a los 24 meses de tratamiento, el 34,21% de los pacientes presentaba un recuento de linfocitos entre 701-1000 células / mL, lo que nos hace concluir que la linfopenia inducida por fingolimod no depende de la duración del tratamiento y la linfopenia selectiva causada por fingolimod no se asoció con infecciones graves en esta población incluso a niveles de 200 a 500 células / mm³.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Marzo 2021	Abril 2021	Mayo 2021	Junio 2020	Julio 2021	Agosto 2021	Septiembre- Noviembre 2021
Planteamiento de la pregunta de investigación y establecimiento de objetivos.	X						
Búsqueda de información		X					
Redacción de protocolo de investigación			X				
Validación del protocolo e inicio de actividades de campo				X			
Análisis de los resultados					X		

Elaboración de tesis						X	
Publicación del estudio en revista científica.							X

BIBLIOGRAFÍA

1. Tedim Cruz V, Fonseca J. Efectos del fingolimod en el sistema nervioso central. *Rev Neurol* 2014; 59 (3): 121-128.
2. Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, O'Connor P, Zhang-Auberson L, Agoropoulou C, et al. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol* 2012; 11 (5): 420-428.
3. Rachel K, Peer B, Nick R, Ceri A, Clare W, Anne H, Victoria G. Federación Internacional de Esclerosis Múltiple. MSIF. 28 junio 2021. disponible en: <https://www.msif.org>.
4. Bertado B, Villamil L, Carrera R, et al. Clinical and demographic characteristics of patients with multiple sclerosis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016;54(Suppl: 2):186-190.
5. Nourbakhsh B, Mowry E, Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. *Continuum (minneapolis minn).* 2019;25 (3):596–610.
6. Mallada-Frechín J, Meca-Lallana V, Barrero F, Martínez-Ginés M, Marzo-Sola M, Ricart J, et al. Efectividad y seguridad del fingolimod en la práctica clínica habitual en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente en España: análisis intermedio del estudio MS NEXT. *Rev Neurol* 2018; 67 (5): 157-167.
7. Adachi K, Chiba K. FTY720 Story. Its Discovery and the Following Accelerated Development of Sphingosine 1-Phosphate Receptor Agonists as Immunomodulators Based on Reverse Pharmacology. *Perspect Medicin Chem* 2007; 1: 11-23.

8. Fujita T, Hirose R, Yoneta M, et al. Potent immunosuppressants, 2-alkyl-2-aminopropane-1,3-diols. *J Med Chem* 1996; 39: 4451-9.
9. Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, Heining P, Schmouder R, Gordon F, et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(11):883-897.
10. dachi K, Kohara T, Nakao N, et al. Design, synthesis and structure activity relationships of 2-substituted 2-amino-1,3-propanediols: Discovery of a novel immunosuppressant, FTY720. *Bioorg Med Chem Lett.* 1995; 5: 853-6.
11. Mansoor M, Melendez AJ. Recent trials for FTY720 (fingolimod): a new generation of immunomodulators structurally similar to sphingosine. *Rev Recent Clin Trials* 2008; 3: 62-9.
12. Webb M, Tham CS, Lin FF, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor agonists attenuate relapsing-remitting experimental autoimmune encephalitis in SJL mice. *J Neuroimmunol* 2004; 153: 108-21.
13. Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1124-40.
14. Cardenas-Robledo S, Otero-Romero S, Montalban X, Tintoré M. Prevalencia e impacto de las comorbilidades en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev. Neurol* 2020; 71 (4): 151-158.
15. Reich D, Lucchinetti C, Calabresi P. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2018; 378: 169-80.
16. Loma I, Heyman R. Multiple Sclerosis: Pathogenesis and Treatment. *Current Neuropharmacology* 2011; 9 (3): 409-416.

17. Porras-Betancourt M, Núñez-Orozco L, Plascencia-Álvarez NI, Quiñones-Aguilar S, Sauri-Suárez S. Esclerosis múltiple. *Rev Mex Neuroci* 2007; 8(1): 57-66.
18. Dendrou C, Fugger L, Friese M. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews immunology*. 2015;15(9):545-558.
19. Ciccarelli O, Barkhof F, Bodini B, De Stefano N, Golay X, Nicolay K, et al. Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging. *Lancet Neurol* 2014; 13: 807–22.
20. Popescu B, Pirko I, Lucchinetti C. Pathology of Multiple Sclerosis: Where Do We Stand?. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2013;19(4):901–921.
21. Rose J, Carlson N. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2007;13(5):35–62.
22. Alcalá-Vicente C, Pérez-Miralles F, Gascón-Giménez F, Boscá-Blasco I, Navarré-Gimeno A, Coret-Ferrer F. Tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente con fingolimod en la práctica clínica habitual. *Rev Neurol* 2017; 64 (10): 445-453.
23. Tedim Cruz V, Fonseca J. Efectos del fingolimod en el sistema nervioso central. *Rev Neurol* 2014; 59 (3): 121-128.
24. Khatri BO, Pelletier J, Kappos L, Hartung HP, Comi G, Barkhof F, et al. Effect of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod vs. interferon β -1a intramuscular: subgroup analyses of the Trial Assessing Injectable Interferon vs. Fingolimod Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS). *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3 (3): 355-363.

25. Derfuss T, Ontaneda D, Nicholas J, Meng X, Hawker K. Relapse rates in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: Subgroup analyses of pooled data from three phase 3 trials. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 8: 124-30.
26. Mazdeh M, Kargar Monhaser S, Taheri M, Ghafouri-Fard S. A non-randomized clinical trial to evaluate the effect of fingolimod on expanded disability status scale score and number of relapses in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. Mazdeh et al. *Clin Transl Med* 2019; 8 (1): 11.
27. Sanford M. Fingolimod: A Review of Its Use in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Drugs* (2014) 74:1411–1433
28. Cohen J, Chun J. Mechanisms of Fingolimod's Efficacy and Adverse Effects in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2011;69(5):759-777.
29. Lublin FD, Coetzee T, Cohen JA, Marrie RA, Thompson AJ; International Advisory Committee on Clinical Trials in MS. The 2013 clinical course descriptors for multiple sclerosis: A clarification. *Neurology*. 2020 Jun 16;94(24):1088-1092.
30. Orhun H. Kantarci, MD. Phases and Phenotypes of Multiple Sclerosis. *Continuum (minneapolis)* 2019;25(3):636–654.
31. De Angelis F, Brownlee WJ, Chard DT, et al. New MS diagnostic criteria in practice. *Pract Neurol* 2018; 0:1–4.
32. Thompson. A, Banwell B, Barkhof F, Carroll W, Coetzee T, Comi G. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–73.
33. Eriksson I, Komen J, Piehl F, Malmström R, Wettermark B, Euler M. The changing multiple sclerosis treatment landscape: impact of new drugs and treatment

recommendations. *European Journal of Clinical Pharmacology* (2018) 74:663–670.

34. Gross R, Corboy J. Monitoring, Switching, and Stopping Multiple Sclerosis Disease Modifying Therapies (minneap minn) 2019;25 (3): 715–735.

35. Toledano M, Weinshenker B, Solomon A. A Clinical Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2015) 15: 57.

36. Pardo G, Jones D. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol*. 2017; 264(12): 2351–2374.

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Datos personales

Nombre	Género	Edad	NSS
--------	--------	------	-----

Tratamientos previos

Naive	Interferon	Acetato de glatiramer	
Dimetilfumarato	Teriflunamida	Rituximab	Natalizumab
Mitoxantrona	Ocrelizumab	Inmunoglobulina	Azatioprina

EDSS inicial

0	1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	

Niveles de linfocitos séricos

A los 6 meses	0-200	201-500	501-700	701-1000	>1000	
A los 12 meses	0-200	201-500	501-700	701-1000	>1000	
A los 18 meses	0-200	201-500	501-700	701-1000	>1000	

A los 24 meses	0-200	201-500	501-700	701-1000	>1000
-------------------	-------	---------	---------	----------	-------

Infecciones graves

Presente	Ausente
----------	---------