



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON ESCLEROSIS
MÚLTIPLE EN TRATAMIENTO CON FINGOLIMOD**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE

NEUROLOGÍA

PRESENTA

DR. RAYMUNDO DANIEL LÓPEZ SOTO

ASESOR DE TESIS:

DRA LILIA NUÑEZ OROZCO



CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO. JULIO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE

RESUMEN-----	1
ANTECEDENTES-----	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-----	12
JUSTIFICACIÓN-----	12
OBJETIVOS-----	14
METODOLOGÍA-----	15
VARIABLES-----	16
RECURSOS-----	18
CONSIDERACIONES ÉTICAS-----	19
FACTIBILIDAD-----	20
MEDICIONES-----	20
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES-----	21
RESULTADOS-----	22
DISCUSION-----	36
CONCLUSIÓN-----	38
BIBLIOGRAFIA-----	39
ANEXOS-----	44

RESUMEN

Objetivo: Describir los efectos cardiovasculares y en el examen oftalmológico en los pacientes del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (CMN 20Nov) de acuerdo a sus características clínicas

Material y Métodos: Se describieron las características demográficas y clínicas de la población bajo tratamiento con Fingolimod en el CMN20 Nov, se analizó sus efectos cardiovasculares en el monitoreo hemodinámico de primera dosis. Se realizó medición inicial de tomografía de coherencia óptica (OCT) como dato objetivo de examen oftalmológico.

Resultados: Muestra de 31 pacientes, los cuales cuentan con las siguientes medidas descriptivas (medias): edad 39a, escolaridad 17a, relación H:M 1:1.3, EDSS inicial 1.25, evolución previa al inicio de Fingolimod 6.5a y una Tasa Anualizada de Recaídas (TAR) de 1. Se realizó monitoreo hemodinámico de primera dosis al 61.3% los cuales reportaron una frecuencia cardiaca (FC) basal media de 76 con un descenso de 10.5, 19.4 y 5.2% a las 1, 3 y 6hrs respectivamente. En cuanto a la Presión Arterial (PA) se documentó iniciales: sistólica 110 y diastólica 70 con un descenso máximo de 7.1 y 14.2% respectivamente. La medición inicial de OCT fue 192micras (OD) y 187micras (OI)

Conclusiones: Se observa un perfil hemodinámico en nuestra población con una adecuada seguridad clínica con descensos de FC y PA asintomáticos que recuperan durante las primeras 6hrs. Tampoco hay alteraciones iniciales en la OCT.

Palabras clave: Esclerosis Múltiple, Fingolimod.

ANTECEDENTES

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica inflamatoria de naturaleza autoinmune del sistema nervioso central caracterizada patológicamente por infiltrados perivenulares de células mononucleares, desmielinización, daño axonal y gliosis con la formación de múltiples placas en el cerebro y la médula espinal, y clínicamente por una variedad de signos y síntomas neurológicos diseminados en tiempo y espacio³. Los avances más recientes en la comprensión de la etiología y patogenia de la EM han contribuido a un mejor diagnóstico y una amplia diversidad de terapias que afectan sustancialmente la actividad de la enfermedad y pueden llegar a tener un impacto a largo plazo en el curso y pronóstico de la EM⁴.

Reseña Histórica⁵

La historia de la EM parece una trayectoria creada por una serie de observaciones, descubrimientos y logros científicos. El primer caso de EM data de 1421 con el caso de Santa Lidwina de Schiedan quien desarrolló síntomas y un curso de enfermedad consistente con el diagnóstico de EM. El patólogo escocés Robert Carswell describió un estado de enfermedad peculiar de la médula espinal y el puente acompañado con atrofia de las porciones descoloradas en 1838 sin embargo no logro definirla como una enfermedad aislada. El anatomista francés Jean Cruveilhier también describió un caso de “esclerosis diseminada” en otro caso de una mujer que desarrollo debilidad en las 4 extremidades, alteraciones visuales y disfagia antes que el patólogo alemán Fridrich von Frerichs en 1849 hiciera el primer diagnóstico en un ser humano vivo. El padre de la neurología Jean Martin Charcot del hospital La Salpetriere fue el primero en hacer coherente la historia natural de la EM. En una serie de publicaciones en 1868 “La sclerose en plaques” y luego en sus lecturas publicadas y presentaciones clínicas el hizo la correlación definitiva entre la diversa sintomatología de la enfermedad y sus cambios patológicos reconociendo células inflamatorias, pérdida de mielina,

proliferación de células gliales así como sus características clínicas entre ellas el deterioro cognitivo. Las observaciones de Charcot llevaron a los primeros criterios diagnósticos de la enfermedad, la “triada de Charcot” (nistagmo, ataxia y disartria). Russel Brain en 1933 en su primera edición de su libro “Enfermedades del Sistema Nervioso Central” sugiriendo la patología subyacente y comprensión de la enfermedad que permanece sin grandes cambios hasta nuestros días. La hipótesis que involucra mecanismos autoinmunes por estudios realizados en individuos genéticamente susceptibles con sospecha de inducción por un agente infeccioso ambiental evolucionando por una serie de descubrimientos incluyendo la habilidad de inducir un modelo de enfermedad autoinmune parecida a la EM en mamíferos por la inmunización con mielina o antígenos de mielina desde el Sistema Nervioso Central en 1933. La introducción exitosa de ACTH para el tratamiento de los brotes en los 60s y la introducción de los inmunosupresores en los 70's aumento el argumento de la naturaleza autoinmune de la EM. Con el advenimiento de la resonancia magnética se mejoró la visualización de las lesiones y del daño axonal.

Epidemiología

Afecta principalmente gente joven con inicio usualmente en el rango de edad de 20 a 50 años con una media de edad de inicio de 30 y es 3 veces más común en mujeres que en hombres. La causa es desconocida, sin embargo, existen factores ambientales, genéticos e inmunológicos que han sido implicados en la etiología de la enfermedad⁶. El número total de pacientes con EM en todo el mundo se estima en 2.5 millones, los cuales están desigualmente distribuidos, se sigue un gradiente latitudinal en un modelo incompleto de distribución y varia de menos de 5 casos por 100,000 habitantes en áreas de bajo riesgo (la mayoría de África y Asia) hasta más de 100 por 100,000 habitantes en áreas de alto riesgo (Europa del norte y central, Norteamérica y la región sur de Australia)⁷. En México existen diversos estudios reportando variabilidad entre regiones

correspondiendo al norte del país una prevalencia estimada de 13 casos por cada 100,000 habitantes; mientras que en el centro del país se reportan prevalencias que varían de 1.6 hasta 5 casos por 100,000 habitantes^{8,9}. Estudios de migración demuestran que los inmigrantes tienden a desarrollar una tasa de prevalencia similar que la de la población indígena, especialmente si ellos han migrado antes de la pubertad¹⁰. Algunos sectores epidemiológicos han sido reportados. Tomados juntos estos apoyan factores ambientales en la etiología de la EM los más plausibles son la exposición al virus de Epstein Barr después de la niñez y la infección por mononucleosis infecciosa, exposición disminuida al sol y radiación ultravioleta, deficiencia de vitamina D y tabaquismo¹².

Características clínicas y pronóstico

Los pacientes con EM presentan una variedad amplia de signos y síntomas neurológicos que se originan de diferentes partes del SNC y pueden ocurrir solos o en combinación, como ataques súbitos o en progresión firme. Los síntomas de presentación comunes incluyen parestesias o entumecimiento, debilidad motora, alteración monocular de la visión, diplopía, incoordinación, alteraciones de la marcha, mareo y vértigo¹³. La actividad patológica clínica es casi invariablemente asociada con progresión de la enfermedad y acumulación de la discapacidad con el tiempo, con una mediana de tiempo de 10 años para alcanzar disfunción para la marcha y de 15 a 20 años para necesitar soporte unilateral para caminar (Escala Expandida de Estado de Discapacidad, EDSS de 6.0)¹⁴. La esperanza de vida está reducida de 7 a 19 años y las principales causas de muerte son complicaciones médicas en el 50% de los pacientes, suicidio y otras causas generales similares en la población general¹⁵.

Un número de factores pronósticos ha sido reportado para predecir un peor pronóstico o progresión más rápida de la enfermedad en EM o en la conversión de un síndrome clínicamente aislado a EM definitiva, estos incluyen:

- Edad de inicio mayor de 40
- Origen étnico (asiáticos o afroamericanos)
- Presentación inicial con síntomas motores, cerebelosos o que involucren esfínteres, o síntomas poliregionales
- Recuperación incompleta de brotes iniciales
- Brotes frecuentes durante el primer año de la enfermedad
- Intervalo corto entre los dos primeros brotes
- Progresión rápida de la discapacidad en los primeros años
- Deterioro cognitivo presente al inicio de la enfermedad
- La presencia de bandas oligoclonales en LCR
- Carga lesional alta o reforzamiento de contraste en la resonancia magnética inicial¹⁶

Dentro de la presentación clínica más común de la EM, se encuentra su variedad remitente recurrente con un 80 a 85% de los casos iniciales de EM^{14,16}.

Diagnóstico de Esclerosis Múltiple

El diagnóstico de EM es primariamente clínico y se apoya en la demostración de signos y síntomas atribuibles a daño a la sustancia blanca que se encuentren diseminados en espacio y tiempo¹⁷. No hay una sola prueba de laboratorio, sin embargo, muchas apoyan el diagnóstico: el análisis del LCR muestra un aumento en la concentración de las inmunoglobulinas y 2 o más bandas oligoclonales en más del 90% de los pacientes. Latencias tardadas de potenciales visuales, somatosensoriales y auditivos son sugestivos de daño a la mielina y pueden sugerir lesiones silentes. Los exámenes

sanguíneos son usualmente indicados para descartar otras enfermedades que presentan cuadro clínico similar¹⁸.

La imagen por resonancia magnética (IRM) es la prueba más sensible para detectar y demostrar lesiones de la enfermedad. Se utiliza para apoyar el diagnóstico, estimar la carga lesional y la actividad de la enfermedad, medir atrofia del cerebro y pérdida axonal, seguir la progresión de la enfermedad y sirve como un marcador subrogado para resultados de la enfermedad en ensayos clínicos. Las lesiones son hiperintensas en secuencia T2, densidad de protones o FLAIR y se comportan hipointensas o isointensas en secuencia T1¹⁹.

Los criterios diagnósticos comprenden un reto y una necesidad ante una enfermedad donde no hay una característica clínica principal o una prueba diagnóstica que sea suficiente para realizar el diagnóstico. Desde los días de Charcot, varios tipos de criterios han sido propuestos para el diagnóstico de la EM y poderla distinguir de otras enfermedades. Schumacher y cols hicieron el primer intento de estandarizar criterios en 1965, introduciendo los conceptos fundamentales de diseminación en tiempo, diseminación en espacio, definición de brote y la inclusión de la advertencia “los signos y síntomas no pueden ser explicados mejor por otra enfermedad”. Los criterios de Poser que siguieron en 1983 incorporaron pruebas paraclínicas y la evaluación del líquido cefalorraquídeo para documentar daño asintomático al sistema nervioso central²⁰. En 2000, el “Panel Interacional para el diagnóstico de la Esclerosis Múltiple” liderado por el Dr. W Ian McDonald, se convino redirigir los criterios de Schumacher y Poser para su uso en práctica clínica y en ensayos clínicos controlados. Estos criterios permitieron el diagnóstico temprano de la EM presentando una sensibilidad y una especificidad de 83% valor predictivo positivo 75% y una eficacia reportada del 83% constituyendo hasta hoy en día los criterios utilizados con dos revisiones en 2005 y 2010²¹. Recientemente se simplificó las definiciones de diseminación en tiempo y espacio de acuerdo a la red de trabajo

MAGNIMS por sus siglas en inglés Magnetic Imaging in Multiple Sclerosis (Resonancia Magnética en Esclerosis Múltiple), esto con el fin de facilitar al clínico la definición de progresión de la enfermedad y de esta manera afectar el cambio oportuno de tratamiento modificador de la enfermedad²².

Tratamiento en la Esclerosis Múltiple

Como ya se comentó en la reseña histórica, a pesar de ser una enfermedad descrita desde hace casi 200 años por sus características clínicas, debido a la ausencia de conocimiento sobre su fisiopatogenia que hasta hoy en día es uno de los principales motivos de investigación de la enfermedad, no fue hasta la década de los 70's que gracias a los modelos experimentales de encefalitis autoinmune se intentó el uso de inmunosupresores diversos (ciclofosfamida y mitoxantrona principalmente) obteniendo respuesta al tratamiento, sin embargo durante su utilización las próximas décadas surgió una serie de problemas relacionados con la respuesta del paciente hacia el tratamiento y complicaciones por los efectos adversos de los inmunosupresores (riesgo de infecciones oportunistas, efectos hematológicos severos, fallas orgánicas asociadas, etc)⁵.

No fue sino hasta 1990 que se introdujo en el arsenal terapéutico los fármacos modificadores de la enfermedad que hoy en día, son considerados de primera línea: interferones y el acetato de glatirámero. Estos más de allá de mejorar drásticamente la remisión de actividad de la enfermedad (en su presentación remitente recurrente), redujeron los efectos adversos asociados al tratamiento de manera crónica logrando una mejoría en las tasas de calidad de vida y apego al tratamiento. Para fines de investigación clínica es pertinente mencionar que todos los estudios comparativos usan de manera comparativa para estándar los interferones por su tiempo de experiencia y el alto grado de recomendación que aún mantienen para remisión de la enfermedad²³.

Nuevamente en 2010, surge otra gran etapa para el tratamiento en Esclerosis Múltiple con el advenimiento de una gama diversa de fármacos para disminuir la actividad de la enfermedad de

manera crónica con mayor eficacia, estos también llamados fármacos de segunda línea y algunos fármacos modificadores con mayor perfil de seguridad que poseen tasas similares de remisión que el interferón beta. Dentro de esta categoría englobamos principalmente 5 fármacos²⁴:

- Fingolimod (segunda línea, vía oral)
- Teriflunomida (primera línea, vía oral)
- Dimetilfumarato (primera línea, vía oral)
- Alemtuzumab (segunda línea, infusión)

Tratamientos de segunda línea

Con el advenimiento de los interferones y su experiencia en los últimos 20 años, se logró determinar que, si bien la mayoría de los pacientes tenían una reducción de la tasa de recaídas por año y/o disminución de la progresión radiológica, las presentaciones agresivas o la falta de respuesta por otros mecanismos a los interferones surgió el concepto para la EM de fármacos de segunda línea siendo actualmente este término tema de discusión en guías internacionales de tratamiento por la tendencia a la individualización, más allá de esta disyuntiva cuando se cuenta con un patrón de enfermedad con poca respuesta inicial a interferón ya sea por criterios de alto riesgo de agresividad o una progresión radiológica rápida está aprobado el uso de fármacos que como su nombre lo indica la tasa de remisión de ataques es mayor, dentro de esta misma noción es importante reconocer que su experiencia en campo clínico es menor por el tiempo de uso desde su aprobación tanto a nivel internacional como en nuestro país^{25,26,27}.

Los fármacos considerados hoy en día como de segunda línea para presentaciones agresivas de la EM en su presentación remitente recurrente son:

- Natalizumab₂₈: Es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la superficie de la integrina alfa 4 de las células mononucleares y previene la migración de la circulación periférica hacia órganos sólidos. Durante su administración en estudios clínicos fase 3, demostró una tasa de remisión de la enfermedad del 68% que hasta hoy en día es la más alta reportada en la literatura para fármacos modificadores de la enfermedad en EM. El inconveniente primario es su asociación con el desarrollo de la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), particularmente en pacientes que presentan respuesta humoral detectable hacia el virus John Cunningham (JC) y el uso previo de inmunosupresores. Este fármaco corresponde a la mayor tasa de respuesta y por este efecto adverso se reserva para presentaciones agresivas y en caso de no haber respuesta es inclusive conveniente replantear el diagnóstico_{29,30}.
- Fingolimod: fue el primer fármaco vía oral aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en 2010, tiene su mecanismo de acción en el receptor de esfingosina 1 fosfato y bloquea la capacidad de los linfocitos para egresar de los nódulos linfáticos, con esto reduciendo el número de linfocitos para iniciar la cascada inflamatoria asociada con la destrucción de mielina₃₁. Su uso clínico se basa en los ensayos clínicos FREEDOMS y TRANSFORMS que sugieren en medio controlado una tasa de remisión de brotes de .16 en 12 meses contra interferón reportada en .33 en el mismo estudio reportando una disminución porcentual de 50%₃₂. Particularmente el estudio FREEDOMS reporta una reducción de la Escala Expandida del Estado de Discapacidad, pero no esto no se ha reproducido en otros estudios₃₃. Como parte de su mecanismo de acción, se revisó su perfil de seguridad en estos mismos estudios y esto ha sido motivo de diversas investigaciones y señalamientos por el riesgo a efectos cardiovasculares, hepáticos, hematológicos y oculares₂₅. Estos efectos se discutirán por separado en el siguiente apartado.

- Alemtuzumab³⁴: es un anticuerpo monoclonal que reconoce la superficie del epitopo CD52 en células mononucleares y su administración radica en una sola administración intravenosa, puede causar inmunosupresión global por más de un año. Su uso clínico en EM se respalda por los estudios CARE I y CARE-MS II (Comparison of Alemtuzumab adn Rebif Efficacy in Multiple Sclerosis)^{35,36}. Se reporta una reducción del 55% de la tasa anual de brotes. Su perfil de seguridad ha llevado a que su aprobación por la FDA aún no sea concluida²⁵.

Reacciones asociadas a Fingolimod

Durante el seguimiento de los estudios TRANSFORMS y FREEDOM se observó que como parte de los efectos adversos del uso y administración de Fingolimod se presentó de manera significativa infecciones (dos infecciones fatales de virus herpes), elevación de enzimas hepáticas, cefalea, bradicardia, bloqueo auriculoventricular (BAV), edema macular y linfopenia³⁷.

En el caso de las reacciones cardiovasculares, se plantea la recomendación de un monitoreo de observación de primera dosis ya que el descenso significativo de la frecuencia cardiaca ocurre durante las primeras 6 horas de la toma. Esta misma posibilidad en conjunto con el riesgo de BAV, sugiere la toma basal de un registro electrocardiográfico con el fin de descartar alteraciones electrofisiológicas que predispongan a la presencia de estos efectos adversos. Como parte del análisis y revisión es importante mencionar que las tasas observadas de estos efectos corresponden a ensayos clínicos controlados por lo que su aplicación en campo clínico puede presentar variabilidad en la frecuencia de estos eventos adversos^{38, 39, 40}.

Edema Macular asociado a Fingolimod^{41,42}: el edema macular asociado a Fingolimod tiene una tasa de incidencia reportada de .4 a .5%, ocurre durante los primeros 3 a 4 meses y revierte frecuentemente con el retiro del fármaco. Esta complicación a diferencia de las anteriores que

pueden ser monitorizadas y continuar el uso de Fingolimod es una causa del retiro del fármaco. Como marcador subrogado descrito, se puede utilizar la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) para seguimiento del posible riesgo a este evento adverso.

En el caso de la elevación de enzimas hepáticas y linfopenia también se recomienda determinación rutinaria de estudios en sangre para determinar Pruebas de Función Hepática y cuenta leucocitaria en una biometría hemática. Estos efectos de presentarse se debe tener vigilancia. Ya que en el caso de la linfopenia documentada en la literatura ha sido descrita en la mayoría de los casos como asintomática y transitoria⁴³.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México y Latinoamérica el uso de fármacos de segunda línea para tratamiento de la esclerosis múltiple es de inicio reciente y la experiencia en relación a su perfil de seguridad no ha sido descrita en una población hospitalaria¹. El Fingolimod como primer fármaco vía oral para tratamiento de la esclerosis múltiple aprobado en nuestro país, posee diversos posibles efectos adversos al inicio de su administración², por lo que se debe conocer

¿Cuáles son las reacciones iniciales del tratamiento en una población mexicana en torno a sus características clínicas?

JUSTIFICACION

La Esclerosis Múltiple es una causa común de discapacidad neurológica en gente joven, la cual hoy en día posee un arsenal diverso de terapias modificadoras de enfermedad dentro de las cuales, el Fingolimod cuenta con la aprobación para su uso clínico en nuestro país y con esto una importancia sobre el reporte de la experiencia en campo clínico sobre su uso y perfil de seguridad.

Las características clínicas de los pacientes con EM en México y Latinoamérica son muy versátiles dada la variedad de la ascendencia étnica obtenida por el mestizaje de nuestra población, esto hace que la respuesta a los fármacos reportada en la literatura pueda ser variable por lo que es imperativo conocer el perfil de seguridad del fármaco en campo clínico en relación a las características clínicas la población mexicana.

En el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre se cuenta con una de las poblaciones más importantes con el uso clínico de Fingolimod, siendo la más grande del país y dentro de la población latinoamericana también una de las de mayor proporción, por lo que la revisión de los efectos presentados durante el inicio del tratamiento y su seguimiento debe ser analizada para su

comparación con la literatura internacional y con esto poder aportar la seguridad del fármaco en relación a los potenciales efectos adversos descritos.

Los resultados de esta investigación contribuirán a nivel nacional para la elaboración de guías de práctica clínica sobre el uso del Fingolimod y los monitoreos necesarios para la administración de la primera dosis y la vigilancia y seguimiento para la detección oportuna de los efectos cardiovasculares, oculares y hematológicos. A nivel internacional contribuirá a la investigación clínica de la Esclerosis Múltiple en población latinoamericana y con esto promover los resultados y realzar el interés de las sociedades internacionales de investigación en el tema de Esclerosis Múltiple y enfermedades neurológicas desmielinizantes respaldando la producción científica del país, de la institución y de la neurología en México.

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir los efectos cardiovasculares y en el examen oftalmológico en los pacientes con esclerosis múltiple en tratamiento con Fingolimod del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre de acuerdo a sus características clínicas

Objetivos específicos

- Describir las cifras tensionales durante el monitoreo de primera dosis en los pacientes que se les inicio tratamiento con Fingolimod en el CMN 20 Nov
- Describir la frecuencia cardiaca horaria durante el monitoreo de primera dosis en los pacientes que se les inicio tratamiento con Fingolimod en el CMN 20 Nov
- Describir el comportamiento del grosor macular mediante su medición en Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) durante el seguimiento del uso de Fingolimod en pacientes que acuden a recibir el tratamiento en el CMN 20 Nov

METODOLOGIA

Estudio descriptivo, de procedimiento, observacional, transversal, retrolectivo.

Criterios de Inclusión

- Pacientes que cuenten con diagnóstico de Esclerosis Múltiple bien establecido de acuerdo criterios clínicos y radiológicos
- Pacientes que se encuentren en tratamiento con Fingolimod
- Pacientes que acudan a la atención de la Esclerosis Múltiple en el servicio de neurología del “Centro Médico Nacional 20 de Noviembre”

Criterios de exclusión

- Pacientes que no acudan regularmente a su atención médica para seguimiento de Esclerosis Múltiple
- Pacientes que lleven el seguimiento de los posibles efectos adversos en otra unidad

Criterios de eliminación

- Pacientes que pierdan el acceso a la seguridad social
- Pacientes que dejen de acudir al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Población.

Pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple a los cuales reciban tratamiento modificador de la enfermedad a base de antagonista de esfingosina 1 fosfato (Fingolimod) y sean atendidos en el servicio de Neurología del CMN 20

VARIABLES

Actividad de la Enfermedad Esclerosis Múltiple:

Esclerosis Múltiple: Enfermedad crónica inflamatoria de carácter desmielinizante que tiene como características a su presentación diversidad clínica de los síntomas por su afección de tipo difusa a la sustancia blanca de todo el SNC. Se realiza el diagnóstico mediante los criterios de McDonald con revisión en 2010 y requiere la presencia de lesiones con afección a la sustancia blanca (por sus características radiológicas: hipointensas en T1, hiperintensas en T2 y FLAIR con o sin reforzamiento de gadolinio en centros semiovais, periventriculares, tallo encefálico y/o médula espinal) siendo correlativo con la progresión de la enfermedad, a mayor número de lesiones corresponde con mayor actividad.

La progresión clínica se mide a través de la escala de discapacidad expandida que evalúa diferentes sistemas funcionales. Se clasifica del 0 al 10.

La tasa anualizada de brotes también correlaciona con la actividad de la enfermedad y corresponde al número de brotes del paciente en el último año.

Escala de Discapacidad Expandida (EDSS): Escala internacional que estadifica el grado de discapacidad de los pacientes con Esclerosis Múltiple de acuerdo a la afección que presentan de la enfermedad dividido en sistema funcionales (Piramidal, Visual, Sensitivo, Cerebelo, Tallo, Esfínteres, Mental y Marcha). Su evaluación es numérica, siendo del 0 al 10 donde 0 es ausencia de signos y síntomas de la enfermedad vigentes y 10 es la muerte. Variable parámetrica, numérica continua.

Tasa Anualizada de Brotes: corresponde al número de recaídas que presente el paciente a lo largo de los últimos doce meses. Se expresa en número y se obtiene de esta división (número de

brotos/ año). En el caso de la definición operacional corresponde a valores numéricos con decimales.

Variable paramétrica, numérica continua.

VARIABLES DEPENDIENTES

Edad: Es la cantidad de años del paciente al momento del inicio del tratamiento. La escala de la variable la sitúa en una variable paramétrica, numérica, continua.

Escolaridad: Es el número de años que acudió el paciente a enseñanza escolarizada a partir de primer año de primaria. La escala de la variable se ubicada en paramétrica, numérica, continua.

Género: Esta variable posee una definición conceptual muy lógica la cual corresponde al género reportado en el expediente clínico del paciente. Su definición operacional corresponde al sexo biológico: masculino o femenino. Con base a la escala de la variable se considera de tipo no paramétrica, nominal.

Antecedentes Heredofamiliares: Corresponde a la presencia de antecedentes en la familia de enfermedad autoinmune o desmielinizante reportados en la historia clínica o en las notas del expediente clínico. Su definición operacional alude a la presencia o ausencia de los antecedentes, se cataloga como una variable no paramétrica, dicotómica.

Antecedentes Cronicodegenerativos: La presencia o ausencia de enfermedad crónicas y degenerativas reportadas en la historia clínica o en las notas del expediente clínico. La definición operacional alude a la ausencia o presencia de estos antecedentes, se cataloga como una variable no paramétrica, dicotómica.

Antecedente de Tratamientos previos: Se revisará en el expediente el número de fármacos modificadores de la enfermedad que ha utilizado el paciente previamente. Variable no paramétrica dicotómica.

Uso de inmunosupresores previo: Se revisará el uso de fármacos inmunosupresores típicos que conlleva mayor riesgo a infecciones oportunistas. Variable no paramétrica, dicotómica.

Monitoreo Hemodinámico de primera dosis: Se revisará la nota de procedimiento para capturar las constantes cardiovasculares durante las primeras 6 horas de la administración de primera dosis. Variable paramétrica, numérica, continua.

Tomografía de Coherencia Óptica: Se considera un marcador subrogado de daño a nervio óptico y predictor de enfermedad. Más allá de su utilidad en esclerosis múltiple, el riesgo de edema macular relacionado con el uso de Fingolimod se puede dar seguimiento a través de la medición en los primeros meses del uso del fármaco. Su definición operacional es la medida en micrómetros de la mácula. Variable parámetro, numérica, continua

RECURSOS

Humanos.

Médico residente de neurología: Raymundo Daniel López Soto

Profesor Investigador Asociado: Dra. Lilia Núñez Orozco. Jefe del servicio de Neurología

Físicos.

Se revisará los expedientes clínicos correspondientes en las áreas hospitalarias del CMN 20 Nov.

Económicos.

No aplica. No amerita recursos financieros

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki

FACTIBILIDAD

Se consideró factible este protocolo de investigación ya que la necesidad de revisión de su aterrizaje en un campo clínico para establecer los lineamientos propios de una población mexicana para el uso de Fingolimod.

MEDICIONES

Se revisará el registro de pacientes atendidos en el servicio de Neurología.

Se obtendrá del expediente clínico de los pacientes que cumplan con los criterios de selección la siguiente información: Edad, género, escolaridad, lateralidad, antecedentes heredofamiliares de enfermedad desmielinizante o autoinmune, edad del diagnóstico, edad de inicio de síntomas, número de brotes por año, escala de discapacidad expandida al momento del diagnóstico, tiempo transcurrido desde inicio de tratamiento hasta indicación de administración de fingolimod, número de lesiones en la resonancia, uso previo de inmunosupresores no específicos, antecedentes personales de enfermedad cronicodegenerativa, tratamiento modificador de la enfermedad antes del inicio de Fingolimod, complicaciones infecciosas observadas durante tratamientos previos, tasa anualizada de brotes al momento del inicio de Fingolimod, número de lesiones radiológicas al inicio de fingolimod.

Como parte del registro de los posibles eventos adversos se procederá a capturar las cifras cardiacas y tensionales observadas durante el monitoreo de primera de dosis del fármaco. También se obtendrá a través del expediente clínico los reportes de las mediciones realizadas por servicio de oftalmología para Tomografía de Coherencia óptica para vigilancia de edema macular asociado a Fingolimod (EMAF), se realizará un registro de las cuentas leucocitarias observadas en los primeros doce meses del tratamiento

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- 01 mayo - 30 junio de 2016: Evaluación por comités.
- 01 de Julio al 15 de julio de 2016: Elaboración de base de datos y captura de información
- 16 al 31 de julio de 2016: Análisis de los resultados y discusión de los hallazgos
- 1 al 10 de agosto de 2016: Presentación de los resultados y conclusiones a autoridades de investigación de la unidad hospitalaria y de la institución
- 15 de agosto de 2016: Propuesta para publicación científica de la investigación a las autoridades correspondientes
- Envío a revista afín a la publicación o sociedades científicas con interés en el área (pendiente)

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra que cumpliera con los criterios de inclusión que corresponde a 31 pacientes (n=31). Se describe las características de población evaluada en torno a los rubros: demográfico, variables clínicas y variables asociadas al inicio del tratamiento

Características Demográficas

Edad

La distribución por rangos etarios se observa en la siguiente tabla. Para fines de conglomerado se dividió en rangos de 10 años. El rango etario más frecuente fue de 30 a 39 años, correspondiendo con la media.

Tabla 1. Distribución por rangos etarios de la población estudiada				
		Frec	%	% Acumulado
Rangos	20 a 29	6	16.7	19.4
	30 a 39	11	30.6	54.8
	40 a 49	9	25.0	83.9
	50 a 59	4	11.1	96.8
	60 a 69	1	2.8	100.0
	Total	31	86.1	

La edad media al inicio del tratamiento para el grupo estudiado fue de 39.19 años, siendo la mínima 26 años y la máxima 66. En cuanto a la dispersión de la muestra se observa una desviación estándar (DE) de 9.928.

Tabla 2. Medidas de Tendencia Central y Dispersión de la Edad					
	n	Mín	Máx	media	DE
Edad Actual	31	26	66	39.19	9.928

Escolaridad

En cuanto a los rangos de escolaridad predomina la escolaridad profesional representando un 55.6% de la muestra total (20) y los otros 11 se encuentran distribuidos entre bachillerato y posgrado. Solo un paciente contaba con escolaridad a nivel primaria o educación básica.

Tabla 3. Rangos de Escolaridad de la población estudiada				
		Frec	%	% acum
Válido	Posgrado	5	13.9	16.1
	Profesional	20	55.6	80.6
	Bachillerato	5	13.9	96.8
	Primaria	1	2.8	100.0
	Total	31	86.1	

La media de la escolaridad para la población es de 16.23 años, con una desviación estándar de 4.303 años. En cuanto al rango de la muestra se observa un valor mínimo de 0 años y un valor máximo de 23 años.

Tabla 4. Medidas de tendencia central y dispersión para escolaridad de la población					
	N	Mín	Máx	Med	DE
Escolaridad	31	0	23	16.23	4.303

Género

La distribución del género de la población es de predominio mujeres con 58.06% correspondiendo a 18 sujetos de la muestra y el restante son hombres con un 41.9% (13).

Tabla 5. Distribución de la muestra por género				
		Frec	%	% Acumulado
	Mujer	18	58.06	58.06
	Hombre	13	41.94	100.0
	Total	31	100	

Características Clínicas

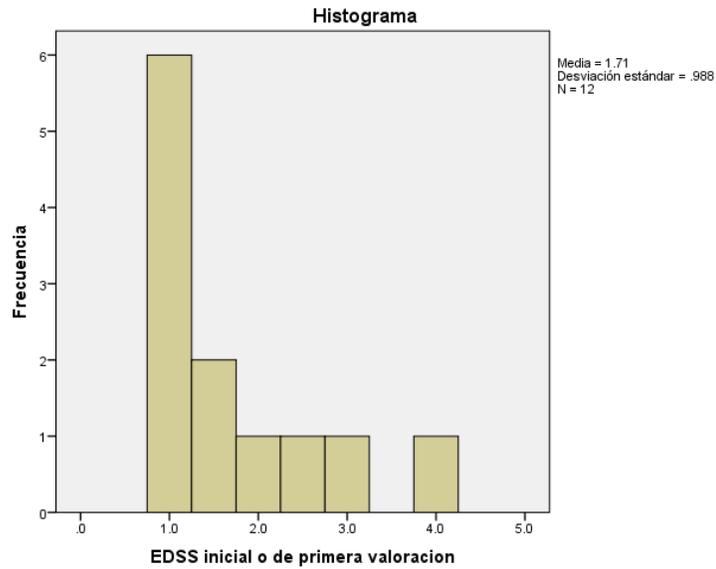
Se recabo las características clínicas de los pacientes previo a su inicio del tratamiento con Fingolimod:

Se observa un predominio de EDSS 1.0 con 6 pacientes a su inicio, los demás pacientes presentan EDSS superiores sin predominio entre las otras puntuaciones las cuales se pueden observar en la tabla 6.

Tabla 6. Frecuencia de EDSS al momento del diagnóstico de Esclerosis Múltiple				
EDSS		Frec	%	% Acumulado
	1.0	6	16.7	50.0
	1.5	2	5.6	66.7
	2.0	1	2.8	75.0
	2.5	1	2.8	83.3
	3.0	1	2.8	91.7
	4.0	1	2.8	100.0

En la gráfica expuesta a continuación (gráfica 1) se puede observar la tendencia que se observó a la revisión de los EDSS iniciales en los pacientes que iniciaron Fingolimod.

Gráfica 1. Relación de EDSS al momento del diagnóstico en pacientes que iniciaron Fingolimod.



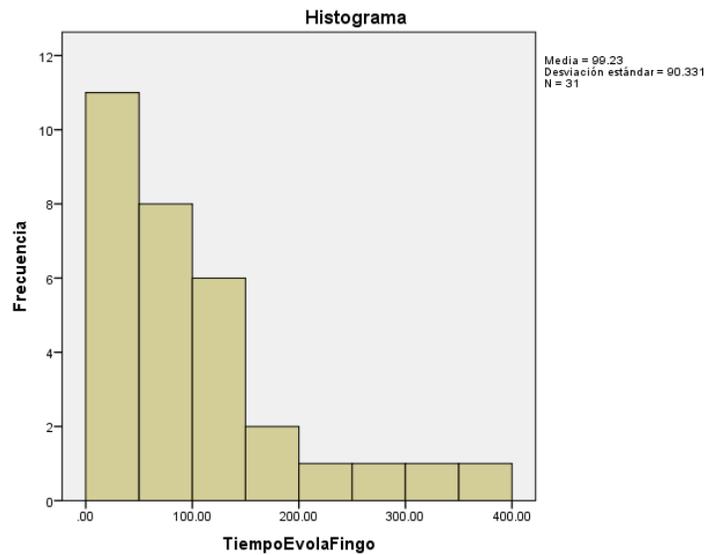
Las medidas de tendencia central y dispersión arrojan una media de 1.7 con un valor mínimo de 1.0 y un máximo de 4.0. La desviación estándar (DE) fue de .9876

Tabla 7. Medidas de tendencia central y dispersión para EDSS inicial					
	N	Mín	Máy	Med	DE
EDSS inicial	12	1.0	4.0	1.708	.9876

Tiempo de evolución entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento con Fingolimod

Se describió el tiempo desde el diagnóstico hasta la indicación del tratamiento con Fingolimod, en medida de tiempo por meses. La mayoría de los pacientes se encuentran en rangos menores de 100 meses (8.3 años) pero existe un valor máximo de 364 meses que correspondería a 30 años de evolución de la enfermedad. El valor mínimo descrito dentro de la muestra corresponde a doce meses (1 año). A continuación, la gráfica 2 ilustra la distribución del tiempo de evolución en meses.

Gráfica 2. Tiempo de Evolución desde el diagnóstico hasta el inicio de Fingolimod



Las medidas de tendencia central y dispersión del tiempo de evolución arrojan una media de 99.2 meses (8.3 años) y una desviación estándar de 90.3 meses. A continuación, la tabla que lo expresa.

Tabla 8. Medidas de tendencia central y dispersión del tiempo de evolución de la enfermedad antes del inicio de tratamiento con Fingolimod.

	N	Mín	Máx	Med	DE
Evol Meses	31	12.00	364.00	99.2258	90.33114

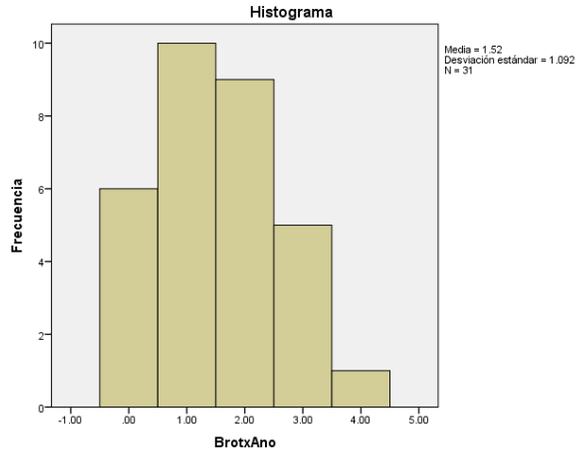
Tasa Anualizada de Recaídas al inicio de tratamiento con Fingolimod

La tasa anualizada de recaídas al momento del cambio se encontraba en predominio de 2 a 3 recaídas por año en 19 pacientes que corresponde a

Tabla 9. Tasa Anualizada de Recaídas al inicio del tratamiento con Fingolimod por frecuencia				
		Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
Válido	.00	6	19.35	19.35
	1.00	10	32.25	51.6
	2.00	9	29.03	80.63
	3.00	5	16.12	87.75
	4.00	1	3.22	100
Total		31	100	

La proporción de la distribución obedece a un predominio de valores medios como se observa en la gráfica 3.

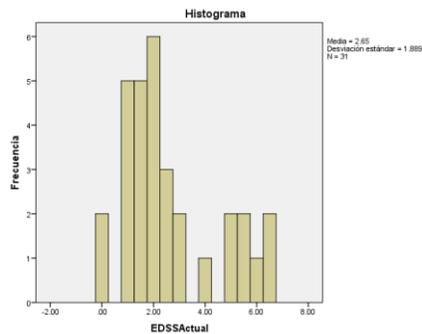
Gráfica 3. Distribución de las frecuencias de la Tasa Anualizada de Recaídas en los pacientes al momento de la indicación del uso de Fingolimod.



EDSS al inicio de tratamiento con Fingolimod

Se observa una tendencia al aumento en las puntuaciones clínicas del EDSS con predominio en puntuaciones arriba de 2.0. A continuación, en la gráfica 4 la distribución de los EDSS de la población al momento del inicio o indicación de administrar Fingolimod.

Gráfica 4. EDSS al inicio de Fingolimod en la población estudiada.



En la gráfica a un lado como texto añadido podemos observar las medidas de tendencia central y dispersión. Se reporta una media para la variable de 2.65 y una desviación estándar de 1.889.

Variables asociadas al inicio del tratamiento

Durante el inicio del tratamiento se realizaron las medidas pertinentes al perfil de seguridad del fármaco. Se describen los resultados observados en pacientes que se realizaron dichas medidas en nuestra unidad.

Registro de electrocardiograma de doce derivaciones previo al inicio del tratamiento

Sin alteraciones en los 31 pacientes.

Monitoreo Hemodinámico de seis horas en primera dosis

Tabla 10. Pacientes que presentaban monitoreo hemodinámico para administración de primera dosis				
		Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
	Si	19	52.8	61.3
	No	12	33.3	100.0
	Total	31		

De los 31 pacientes que se encuentran en la muestra, 12 no presentaban monitoreo en nuestra unidad por inicio previo del tratamiento. Los 19 restantes presentan las siguientes frecuencias cardiacas basales

Frecuencia Cardiaca Basal

Se documento en el electrocardiograma basal de los pacientes previo al inicio del tratamiento frecuencias cardiacas de 62 a 92lpm, esta constante vital registrada en los 19 individuos presentaba una distribución uniforme sin predominio en algún rango.

Tabla 11. Frecuencia cardiaca en electrocardiograma basal de pacientes que se les inició Fingolimod.

	Frecuencia	Porcentaje
62.00	1	2.8
64.00	2	5.6
68.00	2	5.6
72.00	2	5.6
75.00	2	5.6
76.00	2	5.6
82.00	3	8.3
83.00	1	2.8
84.00	1	2.8
86.00	1	2.8
92.00	2	5.6

Promedio en la frecuencia cardiaca durante las primeras horas

Se presenta las medidas de tendencia central de los monitoreos realizados en la unidad, el valor mínimo de frecuencia cardiaca se encuentra en la tercera hora de las seis que abarca el periodo de observación para monitoreo hemodinámico de primera dosis con una recuperación de hasta 15%.

Las medidas de dispersión con una desviación estándar de 9lpm como máximo.

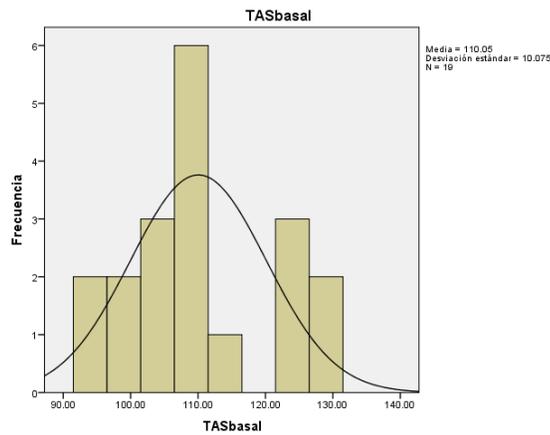
Tabla 12. Medidas de tendencia central en la frecuencia cardiaca basal de pacientes con monitoreo hemodinámico de primera dosis

	Mín	Máx	Media	DE	Varianza
FCCero	64.00	90.00	76.5789	7.67620	58.924
FC3Hr	43.00	80.00	62.6316	9.58709	91.912
FC6Hr	52.00	86.00	69.8421	9.81078	96.251

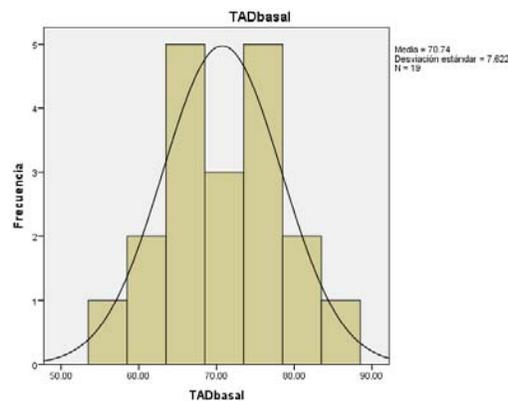
Presión Arterial Basal

Como parte del monitoreo hemodinámico y protocolo para inicio se realiza medición de constantes vitales en la valoración inicial para el uso de Fingolimod. Se realizó un registro de las tendencias sobre la presión arterial basal en los 19 pacientes que fueron sometidos al monitoreo hemodinámico de primera dosis.

Gráfica 5. Presión Arterial Sistólica Basal de pacientes que se realizó monitoreo hemodinámico de primera dosis con Fingolimod.



Gráfica 6. Presión Arterial Diastólica basal en pacientes que se realizó monitoreo hemodinámico de primera dosis con Fingolimod



Presión Arterial durante el monitoreo hemodinámico de primera dosis con Fingolimod

En cuanto a la presión arterial sistólica durante el monitoreo se observa una mínima constante durante todo el procedimiento aproximada de 90. Las medidas de dispersión con mayor rango entre 7 y 11 mmHg de desviación estándar y varianzas asociadas (51.81 hasta 126.2 respectivamente).

Tabla 13. Presión Arterial Sistólica durante el monitoreo de primera dosis con Fingolimod						
	N	Mín	Máx	Media	DE	Varianza
TAScero	19	90.00	130.0	111.0	10.79609	116.5
TAS3hr	19	88.00	116.0	103.4	7.19812	51.81
TAS6hr	19	90.00	133.0	110.7	11.23409	126.2

La presión arterial diastólica tampoco presenta variaciones drásticas durante el monitoreo. Se obtuvo valores mínimos de 47 50 y 52 mmHg en los tiempos respectivos (inicial, 3 horas y final). Tampoco se observaron variaciones significativas en las medidas de dispersión.

Tabla 14. Presión Arterial Diastólica durante el monitoreo de primera dosis con Fingolimod						
	N	Mín	Máx	Media	DE	Varianza
TADcero	19	47.00	82.00	69.26	8.18428	66.982
TAD3hr	19	50.00	72.00	62.36	6.23797	38.912
TAD6hr	19	52.00	83.00	66.68	7.78926	60.673

Tomografía de Coherencia óptica inicial

Se describió el estadio inicial del grosor macular por el marcador subrogado de la tomografía de coherencia óptica. Los valores promedio (190 micras aproximadamente) en rangos normales. Las medidas de dispersión con 13 y 17 micras de desviación estándar.

Tabla 15. Medición basal de Tomografía de coherencia óptica en pacientes con indicación de uso de Fingolimod.				
	Mínimo	Máximo	Media	DE
OCT Ojo Derecho	159.00	244.00	191.5a	17.53253
OCT Ojo Izquierdo	166.00	220.00	189.75	13.06921

Estadística Inferencial

Se realizó prueba de asociación a las variables dependientes mediante la prueba U de Mann Whitney sin encontrar asociación significativa con alguna variable. No se procedió a modelos de regresión logística al no contar con algún hallazgo significativamente estadístico.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

El estudio pivote del uso de Fingolimod, FREEDOMS por sus siglas en inglés, corresponde un ensayo clínico fase III donde la selección de pacientes fue mediante protocolo experimental sin embargo sus criterios de inclusión son similares a los presentados en nuestra serie de casos (antecedente de fármacos de primera línea, criterios de falla a tratamiento). Las características demográficas corresponden a una edad media de 37.4 años con un predominio de género de 68.8% mujeres, siendo mayor el predominio en su muestra que en la nuestra. Con respecto a la etnicidad reportada corresponde a población de origen anglosajón y la nuestra a una población latinoamericana. Las características clínicas descritas en FREEDOMS son muy similares con un tiempo de evolución medio de 8.4 años en comparación con 8.5 años obtenido en nuestro estudio, la tasa anualizada de recaídas fue de 1.5 brotes por año y la nuestra 1.52 y el EDSS al inicio del tratamiento con Fingolimod reportado en 2.4 contra nuestro 2.65₃₄, que si bien para fines de clinimetría corresponde a la misma puntuación 2.5 por el sistema de clasificación de la escalada expandida de discapacidad de Kurtzke.

En cuanto al segundo estudio pivote, TRANSFORMS por sus siglas en inglés, las estadísticas demográficas y clínicas con un poco de diferencia y mayor actividad clínica por EDSS al momento del inicio reportado en 2.2 contra el 1.5 brotes por año de FREEDOMS, siendo más equiparable al de nuestra serie de casos₃₃.

Ninguno de los dos estudios tiene datos eficientes y objetivos sobre el resultado del monitoreo de primera dosis. Esto es lógico partiendo del hecho que fueron los primeros en documentar la significativa tasa de 2.4% de efectos en el ritmo del corazón por el uso del medicamento, gracias a ellos se describieron estudios ulteriores para las recomendaciones de la observación de la primera dosis y su respectiva observación y monitoreo de eventos adversos al inicio del tratamiento.

En cuanto a las características demográficas de la población estudiada son comparables con el estudio FIRST LATAM en el cual se compartía la etnicidad (estudio de población latinoamericana) y la media de edad, no se describe en este estudio la escolaridad y la prevalencia de género femenino fue superior (66% contra nuestro 58%) y por lo tanto dispareja también en género masculino. No se expresa las características clínicas en este estudio. Con relación al monitoreo hemodinámico documentado en la muestra de FIRST LATAM se observa un descenso expresado en porcentajes entre la tercera y la cuarta hora, siendo equivalente a lo documentado en la medición de tercera hora de nuestra población estudiada. En relación a eventos adversos documentados en el monitoreo hemodinámico de primera dosis, nuestra población no presento algún efecto cardiovascular significativo o que condicionará sintomatología₂. Esto se puede explicar porque se ha descrito una tasa de 2% para eventos adversos cardiacos y se necesitaría una muestra más amplia para poder encontrar dichos eventos adversos relacionados al uso del fármaco durante su administración inicial.

La medición inicial de OCT no tiene una comparativa franca ya que el edema macular se ha vigilado de distintas maneras. Se acepta que la medición por OCT de dominio espectral debe revelar valores arriba de 400 para mayor riesgo a Edema Macular asociado a Fingolimod, sin ser el caso de alguno de nuestros pacientes por lo cual nuestra población presentaba bajo riesgo para desarrollar esta complicación por su grosor macular₄₂.

CONCLUSIÓN

- Las características clínicas y demográficas de nuestra población con uso de Fingolimod en campo clínico son similares en aspectos de edad y fenotipo clínico al momento del inicio del fármaco. La relación hombre mujer difiere de los estudios, teniendo mayor número de hombres en nuestra serie de casos
- No se relacionó el uso de Fingolimod con eventos adversos descritos previamente en la literatura durante el monitoreo de primera dosis en el aspecto cardiovascular. Ningun paciente de nuestra muestra se encontraba en riesgo para presentar edema macular por medición de OCT

BIBLIOGRAFÍA

1. Correale J, Abad P, Alvarenga R, et al. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis in Latin America: practical recommendations for treatment optimization. *J Neurol Sci.* 2014;339:196–206
2. Ordoñez-Boschetti L, Rey R, Cruz A, Sinha A, Reynolds T, Frider N, Alvarenga R. Safety and Tolerability of Fingolimod in Latin American Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: The Open-Label FIRST LATAM Study. *Adv Ther.* 2015 Jul;32(7):626-35.
3. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoeidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev* 2010;9:A387–94.
4. Murray TJ. Multiple Sclerosis: the history of a disease. *J R Soc Med.* 2005; 98: 289.
5. Compston A, Lassmann H, McDonald I. The history of multiple sclerosis. In: Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J, Smith K, Wekerle H, editors. *McAlpine's multiple sclerosis.* Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2006. p. 3–68.
6. Kurtzke JF. Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim's progress. *Brain* 2013;136:2904–17.
7. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol* 2015; 14 (3): 263-273
8. Corona T, Roman GC. Multiple sclerosis in Latin America. *Neuroepidemiology.* 2006;26:1–3.
9. Amezcua L, Lund BT, Weiner LP, Islam T. Multiple sclerosis in Hispanics: a study of clinical disease expression. *Mult Scler.* 2011; 17: 1010–6

10. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention—An Update. *Semin Neurol* 2016; 36(02): 103-114
11. Thomas F. Scott, Edward J. Gettings, Christopher T. Hackett, Carol J. Schramke, Specific clinical phenotypes in relapsing multiple sclerosis: The impact of relapses on long-term outcomes, *Mult Scler* 2016: 5; 1-6.
12. Pekmezovic, T., Drulovic, J., Milenkovic, M., Jarebinski, M., Stojavljevic, N., Mesaros, S., Kistic, D., Kostic, J., 2006. Lifestyle factors and multiple sclerosis: a casecontrol study in Belgrade. *Neuroepidemiology* 27, 212–216.
13. McKay, K.A., et al., Factors associated with onset, relapses or progression in multiple sclerosis: A systematic
14. review. *Neurotoxicology* 2016
15. Bergamaschi R. Prognostic factors in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2007;79:423–47.
16. Catherine Larochelle, Timo Uphaus, Alexandre Prat, Frauke Zipp, Secondary Progression in Multiple Sclerosis: Neuronal Exhaustion or Distinct Pathology?, *Trends in Neurosciences*, Volume 39, Issue 5, May 2016, Pages 325-339
17. Kyla A. McKay, Shayesteh Jahanfar, Tom Duggan, Stacey Tkachuk. Helen Tremlett. Factors associated with onset, relapses or progression in multiple sclerosis: A systematic review
18. Ron Milo, Ariel Miller, Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis, *Autoimmunity Reviews*, Volume 13, Issues 4–5, April–May 2014, Pages 518-52
19. Montalban X, Tintore M, Swanton J, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010; 74: 427–34.

20. Belova AN, Shalencov IV, Shakurova DN, Boyko AN. Revised McDonald criteria for multiple sclerosis diagnostics in central Russia: sensitivity and specificity. *Mult Scler* 2014; 20: 1896–99.
21. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227–31.
22. Polman, C. H. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol* 2011: 69; 292–302
23. Filippi, M. et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 2016: 15; 292–303
24. Michael D. Carrithers, Update on Disease-Modifying Treatments for Multiple Sclerosis, *Clinical Therapeutics*, Volume 36, Issue 12, 1 December 2014, Pages 1938-1945
25. Clayton English, Joseph J. Aloji, New FDA-Approved Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis, *Clinical Therapeutics*, Volume 37, Issue 4, 1 April 2015, Pages 691-715
26. Correale J, Abad P, Alvarenga R, et al. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis in Latin America: practical recommendations for treatment optimization. *J Neurol Sci.* 2014;339:196–206.
27. N Koch-Henriksen, M Magyari et al. A comparison of multiple sclerosis clinical disease activity between patients treated with natalizumab and fingolimod. *Multiple Sclerosis J* 2016; 1: 1-8
28. Radick L, Mehr SR. The Latest Innovations in the Drug Pipeline for Multiple Sclerosis. *Am Health Drug Benefits.* 2015;8(8):448-453

29. Rudick RA, Miller D, Hass S, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Ann Neurol*. 2007;62:335–346. 44.
30. Putzki N, Yaldizli O, Tettenborn B, Diener HC. Multiple sclerosis associated fatigue during natalizumab treatment. *J NeurolSci*. 2009;285: 109–113.
31. O'Day K, Meyer K, Miller RM, et al. Cost-effectiveness of natalizumab versus fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2011;14:617–627
32. Brinkmann, V. Sphingosine1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol. Ther.* 115(1),84–105.
33. Khatri, B., Barkhof, F., Comi, G., et al. Comparison of Fingolimod with interferon beta-1^a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol*. 10,520–529.
34. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, 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;13:545–56.
35. Fox EJ, Wynn D, Coles AJ, Palmer J, Margolin DH. Alemtuzumab improves neurological functional systems in treatment-naive relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences* 363 (2016) 188 –194
36. Coles AJ, Fox E, Vladic A, et al. Alemtuzumab more effective than interferon beta-1A at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology*. 2012;78:1069–1078.

37. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380:1829–1839.
38. Gold R, Comi G, Palace J, et al. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study. *J Neurol*. 2014;261:267–76.
39. Ramseier SP, Roth S, Czaplinski A. A Swiss real world best practice experience in three different clinical settings of the 6 hour fingolimod first dose observation procedure. *BMC Pharmacology and Toxicology* (2015) 16:7
40. Meissner A, Limmroth V. Update on the cardiovascular profile of fingolimod in the therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis (MS). *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2016; 8; 19–26
41. Bassem I. Yamout, Maya M. Zeineddine, Hani Tamim, Samia J. Khoury. Safety and efficacy of fingolimod in clinical practice: The experience of an academic center in the Middle East. *Journal of Neuroimmunology* 289 (2015) 93–97
42. Jain N, Bhatti MT. Fingolimod associated macular edema. *Neurology* 2012 78, 672–680.
43. Schippling S, Balk L, Costello F, Albrecht P, Balcer L, Calabresi P et al (2014) Quality control for retinal OCT in multiple sclerosis: validation of the OSCAR-IB criteria. *Mult Scler* 21(2):163–170
44. Ontaneda D, Hara-Cleaver C, Rudick RA, Cohen JA, Bermel RA. Early tolerability and safety of fingolimod in clinical practice. *J Neurol Sci* 2012 323,167–172

Anexos

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

Evaluación del enfermo.

Fecha de registro ____/____/____/

Identificación:

Iniciales:____ Cédula o Número de Registro Institucional _____ Tipo de Derechohabencia:

A. Variables demográficas.

Fecha de Nacimiento:____ Edad:____ Escolaridad:____ Género:____

B. Factores del padecimiento y el paciente.

Antecedentes Heredofamiliares de enfermedad autoinmune o deseminizante: SI /NO (especificar cual en caso de responder si) _____

Antecedentes Cronicodegenerativos: SI /NO (especificar en caso de responder si)

Fecha de inicio de sintomatología: __/__/__ Fecha de diagnóstico: __/__/__

EDSS al diagnóstico: ____ Tasa Anualizada de Brotes inicial: ____

Tratamientos Previos: SI/ NO señale cuales:

Uso de Natalizumab: SI / NO

C. Fingolimod

Indicación para uso de Fingolimod: __/__/__

Tiempo Transcurrido en años desde el diagnóstico: ____/____

EDSS al inicio de Fingolimod: ____ Tasa Anualizada de Brotes al inicio de Fingolimod: ____

OCT: OD ____ OI ____

Monitoreo Cardiovascular de primera dosis: SI / NO

Eventualidades durante monitoreo: SI/ NO

Frecuencia Cardiaca Media: _____

Tensión Arterial Media: _____

Anexo 2. Escala EDSS de Kurtzke: criterios de puntuación

Expanded Disability Status Scale (EDSS) de Kurtzke

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology (Cleveland) 1983; 33: 1444-1452.

Escala EDSS de Kurtzke: criterios de puntuación

Escala Funcional (FS)

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. Sólomente 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. Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros.
- 5. Id. 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. Puntúe la situación peor del modo siguiente:

- Vejiga

1. función normal. O 2. ligero titubeo, urgencia o retención. O 3. moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente. O 4. incontinencia < semanal. O 5. incontinencia > semanal. O 6. incontinencia diaria. O 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. id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
- 6. id. 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.
- 7. +. 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.

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

- 0= examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
- 1.0= ninguna incapacidad pero signos mínimos sólo 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= básicamente 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= básicamente 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