



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Complicaciones infecciosas en pacientes con
escleros múltiple remitente-recurrente tratados
con inmunoterapia**

Alumno: Víctor Manuel Pérez Navarro

Tutor: Ángel Pérez Sempere/Rocío Hernández Clares

Curso: 2018/2019

ÍNDICE DE CONTENIDOS

<i>ASPECTOS PRELIMINARES</i>	2
RESUMEN/PALABRAS CLAVE	2
ABSTRACT/KEYWORDS	3
<i>CUERPO DEL TRABAJO</i>	3
INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN	4
HIPÓTESIS	17
OBJETIVOS	17
METODOLOGÍA	18
Diseño	18
Sujetos.....	18
Tamaño muestral y procedimiento	18
Variables a estudio.....	19
Recogida de variables	19
Análisis de datos	20
Dificultades y limitaciones	21
PLAN DE TRABAJO	23
ASPECTOS ÉTICOS	24
APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS	24
PRESUPUESTO	25
<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	27

ASPECTOS PRELIMINARES

RESUMEN/PALABRAS CLAVE

Introducción- La esclerosis múltiple es una enfermedad en pleno apogeo de investigación, por lo que cada vez se obtienen más fármacos basados en la alteración del sistema inmune. Estos fármacos no están libres de efectos adversos y los estudios actuales no llegan a objetivarlos a largo plazo, por lo que no se conoce la incidencia real de los mismos en la actualidad. El propósito de este estudio es describir la incidencia de estos episodios en la población de pacientes del hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia.

Material y métodos- La hipótesis del estudio es que los efectos adversos infecciosos graves son más frecuentes en la medicina diaria que lo descrito en los estudios pivotaes. El estudio consiste en un estudio observacional analítico de tipo cohorte retrospectiva o cohorte histórica con cohorte única. Se incluyen pacientes sin límite de edad ni otros factores inmunodepresores asociados. El objetivo principal es describir la incidencia anual de efectos adversos infecciosos graves, recogiendo datos a través de la base de datos específica de nuestro hospital.

Aplicabilidad y resultados- Los resultados de este trabajo están pensados para que sean el punto de partida de una investigación de mayor calibre en el ámbito de los efectos adversos de los fármacos utilizados en neuroinmunología clínica. La principal limitación para la aplicación de estos es el diseño del estudio, por ello su objetivo simplemente es ser base de otros estudios. Aún así, nos resulta esperanzador realizarlo y esperamos que el futuro sea alentador en este aspecto.

Palabras clave- Neurología, Esclerosis múltiple remitente-recurrente, Inmunoterapia, Infecciones, Efectos adversos

ABSTRACT/KEYWORDS

Introduction- Multiple sclerosis is a disease currently on its peak of investigation, that is the reason why so many new drugs based on disturbing de immune system are being developed. These drugs has adverse effects which aren't described precisely in the existing papers in the literature, specially because these trials are designed to develop in a short amount of time. Therefore, we don't really know the actual incidence of adverse effects provoked by these drugs. This project's purpose is to describe de incidence of this adverse effects in the population covered by the Hospital Virgen de la Arrixaca from Murcia.

Methods- This project's hypothesis is that the infectious adverse effects of this drugs are more usual in the day to day medical practice than described in the main trials published. The study consists of an observational analytical study designed as a retrospective cohort with a single cohort. Patients without age limit nor other associated immunosuppressive factors may be included. The main objective is to describe the annual incidence of serious infectious adverse effects, collecting data from our's hospital database.

Aplicability and results- The results of this work are thought to be the starting point of a larger research in the field of side effects of drugs used in clinical neuroimmunology. The main limitation for the application of these is the study's design. For that reason, its objective is simply to serve as a base for other studies. Nevertheless, some of the results may be applicable to our day to day medical practice.

Keywords- Neurology, Relapsing-remitting multiple sclerosis, Immunotherapy, Infections, Adverse effects

CUERPO DEL TRABAJO

INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante crónica que afecta al sistema nervioso central, ya sea en forma de brotes y/o con un deterioro permanente. Es una enfermedad en alza, tanto en números de casos diagnosticados, como en novedades terapéuticas y repercusión mediática

Tras la revisión bibliográfica sobre los fármacos modificadores de la enfermedad en la esclerosis múltiple, observamos que los efectos adversos de los fármacos no ha sido el objetivo principal de la mayoría de las publicaciones sobre los fármacos destinados a la esclerosis múltiple

Esta falta de información es grave, ya que son fármacos que cada vez se utilizan más y los efectos adversos deben ser unos de los principales criterios a la hora de elegir entre los mismos, especialmente aquellos de origen infeccioso.

En las revisiones sistemáticas no muestran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a efectos adversos graves entre placebo y estos fármacos, cuando la experiencia clínica dicta lo contrario y se deben realizar controles estrictos a los pacientes bajo estos tratamientos.

Consideramos efectos adverso grave como aquel que puede llegar a comprometer la vida del paciente en un alto porcentaje de las ocasiones.

Un punto de partida es necesario a la hora de estudiar estos efectos adversos, pudiendo serlo un estudio observacional como el que se plantea a continuación.

Epidemiología

La esclerosis múltiple supone la causa más frecuente de discapacidad entre las enfermedades del sistema nervioso central en adultos jóvenes, tras los traumatismos (1,2).

Tanto su incidencia como su prevalencia varían según la localización geográfica, indicando los datos que es más frecuente en las latitudes más septentrionales (3). La mediana de su prevalencia es de 33 casos por 100.000 habitantes a nivel mundial (4).

Es una enfermedad más frecuente en el sexo femenino, siendo entre 1.4 y 2.3 veces más frecuente que en varones (5).

En la Región de Murcia, donde se va a llevar a cabo este estudio, la prevalencia de esclerosis múltiple es de 88 casos por 100.000 habitantes (6), similar a los datos epidemiológicos del resto de España.

Por tanto, supone una enfermedad frecuente y altamente discapacitante en personas jóvenes, lo que se traduce en una alta pérdida de años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC).

Clínica

La clínica va a depender de dónde se localice la lesión desmielinizante en el sistema nervioso central. Incluyendo vía visual, cerebelo, médula espinal... La clínica que no se produce en esta patología es aquella típicamente cortical pura, como las gnosias y las afasias.

La esclerosis múltiple tiene varios subtipos clínicos. El más frecuente, con mucha diferencia, es la esclerosis múltiple remitente-recurrente, que cursa en brotes de la enfermedad que se recuperan completamente, a no ser que evolucione a una forma secundariamente progresiva. Este subtipo supone alrededor del 85% de todos los casos de esclerosis múltiple que se diagnostican y es la forma más frecuente de debut (2). Aparte de este tipo, hay otros 3 subtipos clásicos:

- Esclerosis múltiple primaria-progresiva: La enfermedad debuta con progresión en la discapacidad neurológica desde su inicio. Suponen alrededor del 15% de los casos
- Esclerosis múltiple secundaria-progresiva: La enfermedad debuta en su forma recurrente-remitente pero en un punto de su evolución comienza con deterioro neurológico progresivo. Aproximadamente el 90% de las formas remitentes-recurrentes evolucionan a este subtipo tras 25 años desde su debut (7).
- Esclerosis múltiple progresiva-remitente: La enfermedad debuta con déficit progresivo sobre el que aparecen brotes, que pueden presentar recuperación completa posterior o no. Es una forma muy infrecuente de presentación

Además de la clínica neurológica, los paciente con esclerosis múltiple pueden presentar clínica entre los brotes. Típicamente aparece fatiga, sensibilidad al calor y depresión, que no han sido tan estudiados pero que actualmente suponen un problema en la calidad de vida de estos pacientes.

Diagnóstico

El diagnóstico de esta patología no es fácil y se debe sospechar en todo paciente joven con focalidad neurológica o con alteración en la agudeza visual. Este diagnóstico se realiza aunando clínica y pruebas de imagen, en este caso la resonancia magnética.

Las lesiones son hiperintensas en la secuencia T2 e iso/hipointensas en la secuencia T1 de la resonancia magnética. Las localizaciones típicas de estas lesiones son 4: Periventriculares, Subcorticales, Infratentoriales y Médula Espinal (8).

Para llegar al diagnóstico definitivo se deben cumplir los criterios de McDonald, que fueron revisados por última vez en el año 2017 (8), que se pueden consultar en la **Tabla 1.**

	Número de lesiones con evidencia clínica objetiva	Datos adicionales para llegar al diagnóstico de esclerosis múltiple
2 o más brotes clínicos	2 o más	Ninguno
2 o más brotes clínicos	1 (más evidencia previa de un brote clínico que implicase un lugar anatómico distinto)	Ninguno
2 o más brotes clínicos	1	Diseminación en espacio demostrada por un brote clínico que implique un lugar distinto del SNC o por resonancia magnética
1 brote clínico	2 o más	Diseminación en tiempo demostrada por un brote clínico adicional o por resonancia magnética O demostración de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo
1 brote clínico	1	Diseminación en espacio demostrada por un brote clínico que implique un lugar distinto del SNC o por resonancia magnética Y Diseminación en tiempo demostrada por un brote clínico adicional o por resonancia magnética O demostración de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo

Tabla 1: Criterios de McDonald 2017. Adaptado de Thompson et al 2018(8)

Tratamiento

Una vez se llega al diagnóstico se debe plantear si iniciar tratamiento y qué tratamiento iniciar. Es importante remarcar que no existe un tratamiento curativo para esta enfermedad, tan solo tratamientos que disminuyen el número de brotes y/o la progresión de la enfermedad.

La esclerosis múltiple es un tema candente en el ámbito de investigación biosanitaria y cada poco tiempo aparece un nuevo tratamiento o se abandona alguno antiguo.

Es especialmente interesante el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recurrente, al ser más variado y cambiante. El subtipo primaria-progresiva no ha tenido un tratamiento específico hasta hace relativamente poco, basándose en el tratamiento sintomático de las complicaciones que fuesen apareciendo (espasticidad, incontinencia, etc.).

Se han estudiado los distintos tratamientos que ya habían demostrado eficacia en las formas remitentes-recurrentes, sin éxito. Hasta que en el año 2017 aparece un artículo en la New England Journal of Medicine basado en un ensayo clínico que compara un fármaco llamado Ocrelizumab contra placebo, objetivándose una diferencia estadísticamente significativa en la progresión del déficit neurológico a favor del fármaco experimental (9).

Este estudio marca un antes y un después en el manejo de la enfermedad primaria-progresiva, añadiendo este nuevo fármaco a las guías de práctica clínica (10).

Tras este inciso informativo, el tratamiento que nos interesa de cara a este proyecto de investigación es el del subtipo remitente-recurrente. Es por ello que voy a realizar una revisión de cada uno de los fármacos modificadores de la enfermedad que se usan a día de hoy como tratamiento, incluyendo un pequeño resumen de cada ellos con indicaciones básicas, diana de acción terapéutica y efectos adversos descritos hasta el momento.

Para realizar este resumen, voy a basarme en las revisiones sistemáticas existentes de cada fármaco modificador de la enfermedad y en las guías de práctica clínica europea y americana para el tratamiento de la esclerosis múltiple subtipo remitente-recurrente (10,11).

En primer lugar voy a explicar los fármacos que se usan como primera opción de una forma más profunda y después algunos de los más interesantes y usados, pero que no son preferencia a la hora de elegir tratamiento.

He decidido no hablar de los glucocorticoides sistémicos al ser estos un tratamiento del brote de la enfermedad y no un tratamiento en sí del curso de la enfermedad que se administre de manera crónica.

Los fármacos que se recomiendan para el inicio del tratamiento son: interferones, acetato de glatirámico, natalizumab, ocrelizumab, dimetil fumarato, fingolimod y teriflunomida (12).

Aparte de estos fármacos, también voy a comentar, de forma más somera, los siguientes: alemtuzumab, azatioprina, daclizumab y rituximab.

Varios fármacos se quedan fuera de esta revisión por motivos diversos, aunque luego pueden aparecer entre los casos que se incluyan en el estudio. Entre estos se podrían citar cladribina, mitoxantrona, laquinimod, inmunoglobulinas intravenosas, glucocorticoides o ciclofosfamida (12).

Antes de iniciar el resumen, intentar aclarar ciertos conceptos. De cada fármaco se va a intentar comentar su mecanismo de acción de forma simplificada, su eficacia y sus efectos adversos, centrándonos en los infecciosos cuando toque, ya que son el objetivo principal del estudio.

La eficacia del fármaco se va a determinar en la mayoría de las ocasiones con 3 variables:

1. Período libre de brotes/Tasa de brotes por tiempo: Son conceptos parecidos que al final lo que representan son la capacidad del fármaco para reducir el número de brotes en la forma remitente-recurrente de la enfermedad.
2. Disminución de aparición de lesiones captantes de contraste en resonancia magnética nuclear: Esta es una variable más básica, que no siempre se relaciona con la clínica del paciente, pero tiene influencia en el pronóstico de la enfermedad. A esta variable me refiero cuando se hable de disminución de lesiones en resonancia magnética, para simplificar el texto.
3. Disminución de la evolución de la discapacidad: Aunque hablamos de esclerosis múltiple remitente-recurrente y no de formas progresivas, a veces hay lesiones que permanecen y dejan una discapacidad de origen neurológico. Probablemente es la variable más difícil de conseguir por los fármacos.

Interferón

El interferón es uno de los tratamientos más antiguos usados para el tratamiento de la esclerosis múltiple. El mecanismo por el cual actúa en esta enfermedad, consiguiendo modificar su historia, es hasta el momento desconocido. Es conocido que

actúa a nivel de citoquinas e interleuquinas, pero sin establecer un nexo concreto con la enfermedad que tratamos.

El interferón a nivel global demostró un efecto modesto a la hora de reducir los brotes (Riesgo Relativo 0,73 con Intervalo de confianza 95% 0,55-0,97) y la discapacidad (Riesgo relativo 0,69 con Intervalo de confianza 95% 0,55-0,87) en su comparación con placebo (13).

Las presentaciones que han demostrado eficacia y que se recogen en las guías son Interferon beta-1a intramuscular, Interferon beta-1a subcutáneo, Interferon beta-1b subcutáneo e Interferon pegilado (11).

En cuanto a efectos adversos, el más frecuente son los síntomas flu-like, seguidos de fiebre sin foco infeccioso, artromialgias, astenia, cefalea, reacciones en el sitio de punción y pérdida de peso (13).

No se demostró una relación estadísticamente significativa con enfermedades graves ni con intento de suicidio cuando se comparaba con placebo (13).

En los hallazgos de laboratorio, se objetivó mayor presencia de leucopenia, linfopenia y elevación de enzimas hepáticas en los pacientes tratados con interferón en relación con los controles tratados con placebo (13).

En cuanto a efectos adversos de origen infeccioso (más allá de las infecciones en el sitio de punción), no parece haber un aumento de estos con el uso de este fármaco, ya que no se nombran en las guías, en las revisiones sistemáticas ni en artículos tras buscar en MedLine y Embase.

Acetato de glatirámero

El acetato de glatirámero es una mezcla aleatoria de polímeros de cuatro aminoácidos. Esta mezcla es antigénicamente similar a la proteína básica de la mielina. Dada esta cualidad, se ha observado en modelos experimentales que actúa uniéndose al complejo mayor de histocompatibilidad, compitiendo con antígenos de la mielina en su presentación a las células T (14).

Además, es capaz de inducir la respuesta T helper 2, con el efecto antiinflamatorio que ésta supone.

El fármaco se administra por vía subcutánea 20 miligramos diarios o 40 miligramos 3 veces a la semana. Ésta última forma ha demostrado igual efectividad que la dosis diaria, con menos reacciones adversas en el sitio de punción (15).

El glatirámero no ha demostrado tener efecto en la progresión de la discapacidad de la enfermedad, mientras que su efecto a la hora de reducir brotes sí que es más consistente, aunque la entidad de este efecto es ligera (16).

Su uso tan extendido es debido a sus efectos adversos, que son escasos y poco importantes. La mayor parte se producen en el lugar de punción, con prurito, quemazón, eritema y dolor (16).

Los efectos adversos sistémicos también se relacionan con la punción, ya que la mayoría son una combinación de palpitaciones, sudoración, molestias torácicas y “flushing” en relación con la inyección del fármaco y que se autolimita sin más (16).

Efectos adversos más graves han sido descritos, como la lipoatrofia en la zona de punción o la hepatotoxicidad (17,18). A pesar de ello, estos efectos adversos son muy infrecuentes, siendo el perfil de seguridad de este fármaco muy bueno.

Los efectos adversos de tipo infeccioso tampoco destacan en el tratamiento con este fármaco.

Además de las infecciones en el sitio de punción como en el caso del interferón, el tratamiento con acetato de glatirámero se asocia a un aumento del riesgo del 2% de infección por virus herpes y candidiasis mucosa (19).

Natalizumab

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de origen humano. Contiene fragmentos de IgG4 humana que son capaces de unirse a regiones de la alfa4beta1-integrina, una proteína que facilita el paso de los linfocitos al sistema nervioso central a través de la barrera hematoencefálica, formando parte del complejo de paso VCAM-1.

Al inhibir esta proteína uniéndose a la misma disminuye el número de linfocitos que se encuentran en el sistema nervioso central, disminuyendo el sustrato patológico que hace posible la esclerosis múltiple como enfermedad.

El tratamiento se aplica en una infusión intravenosa cada 4 semanas con 300 miligramos del fármaco.

La eficacia de Natalizumab es muy alta, tanto en la disminución del número de brotes, en la disminución de las lesiones en las pruebas de neuroimagen, como en la progresión de la enfermedad y la discapacidad acompañante (20).

No existen estudios que comparen Natalizumab y otros fármacos modificadores de la enfermedad, pero el efecto total sobre placebo de Natalizumab es bastante mejor que el observado para interferón y glatirámero (20).

El riesgo relativo de padecer un brote con Natalizumab frente a placebo es de 0,57 (Intervalo confianza 95% 0,47-0,69) a los dos años de tratamiento (20).

Es también, junto a Ocrelizumab, el fármaco de primera elección ante el fallo de otras terapias como interferón o acetato de glatirámero (11).

En cuanto a efectos adversos, el más típico y temido es la leucoencefalopatía multifocal progresiva. La incidencia global de este efecto adverso es 4 por cada 1.000 pacientes tratados con Natalizumab (21).

Además, existen ciertos factores que aumentan el riesgo de padecerla, como es la seropositividad para el virus JC, la historia previa de inmunosupresión o el tratamiento prolongado con Natalizumab (por encima de 24 meses) (22,23).

Cuando no aparece ninguno de estos 3 factores, el riesgo decae hasta 1 de cada 10.000 pacientes (24). Sin embargo, el riesgo acumulado tras 24 meses de exposición es de 23 por 1.000 pacientes (24).

Este dato ya es importante, especialmente teniendo en cuenta que la leucoencefalopatía multifocal progresiva es una enfermedad terrible, con una mortalidad cercana al 25% y sin un tratamiento eficaz hasta el momento aparte de suspender el fármaco y realizar plasmaféresis para eliminarlo de sangre.

Por ello se recomienda realizar seguimiento intenso de estos pacientes, realizando analíticas sanguíneas, serologías y pruebas de neuroimagen periódicas, con el fin de prevenir este efecto adverso (19).

Además de esto, Natalizumab puede desarrollar otras infecciones oportunistas, por ejemplo dos casos descritos de infecciones por micobacterias atípicas en pacientes tratados con este fármaco (25,26).

En cuanto a efectos adversos de origen no infeccioso, Natalizumab ha demostrado provocar más ansiedad, congestión sinusal, edemas periféricos, escalofríos, vaginitis, alteraciones menstruales y reacciones infusionales con respecto a placebo (20).

Ocrelizumab

Ocrelizumab es un fármaco de reciente desarrollo, como se ha comentado anteriormente. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que se une de forma selectiva a CD20+ con gran afinidad, depleccionándolas.

De esta forma consigue disminuir las acciones de los linfocitos B, que son las principales células que expresan CD20+ en su membrana, disminuyendo gran parte de la respuesta inmune específica que es capaz de desarrollar el cuerpo humano.

En ensayos clínicos recientes ha demostrado su superioridad frente a Interferon beta-1a en capacidad para disminuir el número de brotes a las 96 semanas (Riesgo relativo alrededor de 0,50) y a la hora de disminuir la discapacidad de origen neurológico (27).

Alrededor del 80% de los pacientes en tratamiento con Ocrelizumab en el estudio anteriormente mencionado presentaron efectos adversos. Los más frecuentes fueron reacciones en relación a la infusión, nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones de vías urinarias (27,28).

El riesgo de infecciones graves es similar en pacientes tratados con Ocrelizumab y los tratados con Interferón o Placebo (27,28). No se han observado infecciones oportunistas en los principales ensayos realizados, aunque aún es un fármaco joven y la farmacovigilancia debe seguir activa (27,28).

Especial atención habría que poner en las infecciones por virus herpes, ya que la tendencia parece que es mayor a aparecer en los tratados con Ocrelizumab (27).

Dimetil fumarato

Dimetil fumarato es una molécula que ha demostrado tener efectos a nivel del sistema nervioso central en cuanto a neuroinflamación, neurodegeneración y estrés oxidativo, activando la vía de respuesta a esta agresión (29,30). También ha demostrado participar en la respuesta inflamatoria induciendo la diferenciación de células dendríticas (31), inhibiendo ciertas citoquinas o actuando directamente contra algunas vías proinflamatorias (32).

El fármaco se administra por vía oral en dosis de 240 miligramos 2 veces al día, que es la dosis mínima eficaz que ha demostrado mayor efecto en los estudios (33).

En la principal revisión sistemática de la biblioteca Cochrane, Dimetil fumarato ha demostrado disminuir el número de brotes de enfermedad en el seguimiento a dos años

con respecto a placebo (Riesgo relativo 0,64 con Intervalo de confianza 95% 0,54-0,77) (34).

También ha demostrado disminuir la discapacidad a los 2 años de seguimiento, aunque esta evidencia tiene un grado de calidad menor, por lo que se debe tomar con mayor precaución (34).

En cuanto a efectos adversos, los más frecuentes son los síntomas gastrointestinales y el “flushing”. La linfopenia y leucopenia son raros, aunque estadísticamente significativos con respecto al grupo placebo (34).

A nivel de pacientes con infecciones a los dos años de seguimiento, no existen diferencias estadísticas entre dimetil fumarato y placebo, tanto en infecciones comunes como en infecciones graves (34).

El porcentaje de pacientes con alguna infección en el seguimiento ronda el 60%, con un 2% de infecciones graves, tanto en pacientes con el fármaco como en el grupo control, acorde a los estudios DEFINE y CONFIRM de fase 3 del fármaco (33,35).

A pesar de ello, se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes tratados con este fármaco (36).

Otro caso interesante descrito en la literatura en relación a dimetil fumarato es el de una onfalitis aguda (37). A pesar de todo, tanto este caso como el anterior son raros en el tratamiento con este fármaco, que muestra un perfil de seguridad muy bueno.

Fingolimod

Fingolimod es un fármaco análogo de la esfingosina que se une al receptor de esfingosina-1-fosfato alterando a migración linfocitaria al impedir la salida de linfocitos del ganglio linfático (38).

La dosis del fármaco es de 0,5 mg al día por vía oral es la dosis aprobada por la FDA a nivel de mercado por su perfil más seguro que otras dosis mayores (39).

Fingolimod ha demostrado en revisión sistemática y con buena calidad de la evidencia, ser más efectivo que placebo en cuanto a período libre de brotes y a ratio de brotes anual (Riesgo relativo 0,50 con Intervalo de confianza 95% 0,40-0,62) (40).

Además, ha demostrado disminuir el número de lesiones nuevas en resonancia magnética en comparación con placebo. La calidad de la evidencia en cuanto a disminuir la discapacidad frente a placebo es baja, por lo que no se debe tener muy en cuenta este aspecto (40).

Este fármaco también ha demostrado una eficacia ligeramente mayor que interferón beta-1a intramuscular en cuanto a intervalo libre de brotes y disminución de aparición de lesiones en resonancia magnética (40).

Los efectos adversos más frecuentes de fingolimod son la cefalea, elevación de enzimas hepáticas, diarrea, tos y otros síntomas poco importantes (41). Otros efectos adversos menos frecuentes pero mucho más graves son la bradiarritmias y bloqueos auriculoventricular, edema macular (42) e infecciones oportunistas.

A nivel de infecciones oportunistas, destaca la infección por virus varicela zoster (VVZ), con una incidencia de unos 7 casos por cada 1000 pacientes tratados con fingolimod, siendo raros los casos complicados por este virus (43).

También se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes tratados con fingolimod, tanto en pacientes tratados previamente con natalizumab como en otros que no habían sido expuestos a este fármaco (44,45). El riesgo de sufrir esta enfermedad en pacientes que no han sido expuestos previamente a natalizumab, con una incidencia de alrededor de 0.07 casos por cada 1000 pacientes tratados con fingolimod (45).

Por último, existen casos descritos de cryptococcosis, tanto cerebral como diseminada, en pacientes bajo tratamiento con fingolimod (46,47).

Teriflunomida

Teriflunomida es una molécula que es el metabolito activo de leflunomida. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de pirimidinas, interrumpiendo la interacción de los linfocitos T con las células presentados de antígeno (48).

La calidad de la evidencia sobre la eficacia de Teriflunomida es bastante baja, dados los escasos ensayos clínicos aleatorizados que se han realizado con el fármaco (49).

En su presentación de 7 miligramos oral una vez al día ha demostrado disminuir el número de brotes de la enfermedad respecto a placebo. También se consigue con esta dosis disminuir el número de lesiones en resonancia magnética cerebral frente a placebo (50,51).

El grado de discapacidad también consigue disminuirlo de forma estadísticamente significativa frente a placebo, pero en este caso tan solo la presentación de 14 miligramos oral una vez al día (50,51).

Con relación a los efectos adversos, los más frecuentes fueron diarrea, náuseas, aumento de fragilidad capilar, elevación de enzimas hepáticas (en concreto de la alanina aminotransferasa), neutropenia y linfopenia. Estos efectos adversos son de grado moderado en la mayoría de las ocasiones y se relaciona con la dosis de fármaco (49).

Las infecciones descritas en los principales ensayos clínicos comentados anteriormente fueron similares en todos los brazos de tratamiento, sin objetivarse infecciones oportunistas (50,51).

Otros fármacos

Alemtuzumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa contra células que expresan la molécula de superficie CD52+ como linfocitos T, B, Natural Killer y monocitos (52).

El fármaco se administra de forma intravenosa con una dosis de 12 miligramos al día durante 5 días el primer año y después 3 días al segundo año.

En la revisión sistemática realizada, ha demostrado su eficacia a nivel de disminución de brotes, de discapacidad y de nuevas lesiones en resonancia magnética con respecto a Interferón (53).

A pesar de todo, es un fármaco que se prefiere reservar tras el fallo de dos o más fármacos modificadores de la enfermedad debido a su perfil de seguridad (12).

Los efectos adversos más frecuentemente descritos fueron las reacciones en relación a la infusión del fármaco, infecciones y eventos autoinmunes (53).

Además, se han descrito infecciones oportunistas diversas en pacientes en tratamiento por este fármaco, como nocardiosis (54), meningitis por listeria (55) y coinfección de *Pneumocystis jirovecii* y Citomegalovirus (56).

Azatioprina

Azatioprina es un fármaco antiguo, desarrollado a mediados de la década de los 50, cuyo efecto es de antagonista de las purinas. Afecta al sistema inmunológico de distintas formas.

Este fármaco lleva siendo usado por los neurólogos para tratar la esclerosis múltiple desde hace más de 40 años. Actualmente, se considera un tratamiento adecuado para la enfermedad cuando se buscan alternativas a interferón beta (57).

Los pacientes que reciben azatioprina tienen un riesgo aumentado de infecciones bacterianas, víricas, fúngicas, por protozoos y oportunistas, incluyendo reactivaciones de infecciones latentes (12).

Daclizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que tiene una afinidad específica para ligarse con la cadena alfa del receptor de interleukina 2 de alta afinidad (12).

A pesar de que demostró su eficacia en dos gran ensayos clínicos publicados en revistas de alto impacto (58,59), en marzo de 2018 fue retirado del mercado debido a la multitud de efectos adversos que presentó, entre los que destacan hepatotoxicidad, encefalitis y meningoencefalitis (60).

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige contra la molécula CD20+ que se encuentra en las células B, causando su reducción sistémica.

En una revisión sistemática realizada recientemente ha demostrado asociarse con disminución del número de brotes y de la discapacidad respecto a placebo, además de ser bien tolerada y con escasos efectos adversos graves (61).

A pesar de su buen perfil de seguridad, hay descritos algunos efectos adversos graves, como un síndrome de fuga capilar o infección grave tras una neutropenia severa (62,63).

A pesar de ello, es un fármaco que se encuentra en aumento en el tratamiento de la esclerosis múltiple y que vale la pena hacer farmacovigilancia en busca de otros efectos indeseables.

HIPÓTESIS

La inmunoterapia es un tratamiento al alza, tanto en esclerosis múltiple como en otras enfermedades. Pero no sin riesgos. Teniendo en cuenta las bases fisiológicas de actuación de estos fármacos, parece claro que los efectos adversos serán frecuentes a pesar de un buen control médico, especialmente aquellos de origen infeccioso por la inmunodepresión que provocan. Sin embargo, en la mayoría de las revisiones sistemáticas no se describe este aumento de efectos adversos, ya que en muchos casos no se incluyen estudios de más de 1-2 años de duración, quedando estos eventos como aislados.

- **Hipótesis conceptual:** La toma de inmunoterapia en pacientes con esclerosis múltiple aumenta el riesgo de efectos adversos infecciosos graves
- **Hipótesis operativa:** La toma de inmunoterapia con fármacos modificadores de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple subtipo remitente-recurrente provoca un aumento del riesgo de efectos adversos graves, especialmente aquellos infecciosos, con respecto a lo escrito en la literatura actual

OBJETIVOS

- **Objetivo general:** Describir la incidencia anual de efectos adversos graves infecciosos en los pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente tratados con fármacos modificadores de la enfermedad en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca en los últimos 10 años y los factores de riesgo para desarrollarlos
- **Objetivos específicos:**
 - Describir la incidencia anual de efectos adversos graves infecciosos
 - Describir la incidencia anual de efectos adversos graves infecciosos según los diferentes fármacos
 - Identificar los principales factores de riesgo de desarrollar un efecto adverso grave infeccioso
 - Describir la mortalidad asociada a efectos adversos infecciosos graves dependiendo del inmunoterápico usado

METODOLOGÍA

Diseño

El estudio consiste en un estudio observacional analítico de tipo cohorte única retrospectiva, en la que la cohorte está formada por pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente que reciben inmunoterapia, sin importar el fármaco en concreto, suponiendo cada paciente su propio control previo al inicio del fármaco.

Sujetos

La población diana de este estudio incluye a todos los pacientes que existen que sufren esclerosis múltiple recurrente-remitente y que se encuentran bajo tratamiento con inmunoterapia.

La población accesible, sin embargo, son estos mismos pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente tratados con inmunoterapia en la Región de Murcia y que se encuentran incluidos en la base de datos de la unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Finalmente, la población elegible la delimitamos con los criterios de inclusión y de exclusión que defino a continuación y serán los que finalmente puedan participar en el estudio.

Criterios de inclusión:

- Esclerosis múltiple remitente-recurrente con tratamiento inmunoterápico
- Sin límite de edad
- Inicio del tratamiento entre el 1 de enero del año 2010 y 31 de diciembre del año 2019

Criterios de exclusión:

- Otras causas de inmunodepresión moderada-grave (consumo crónico de corticoides u otros fármacos inmunosupresores)
- Pacientes que hayan sufrido dos o más cambios de tratamiento en el tiempo de estudio
- Seguimiento intermitente y/o mala adherencia al tratamiento

Tamaño muestral y procedimiento

Asumiendo una frecuencia de efectos adversos infecciosos graves de alrededor de un 4% (la más desfavorable), con una precisión del 2%, un intervalo de confianza del 95%, precisaremos 369 sujetos en el estudio. Se ha disminuido el nivel de precisión del

1% al 2% debido a que en el primero de los casos el tamaño muestral resultaba mayor a la población accesible.

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado a través de la aplicación EPIDAT en su versión 4.2

El muestreo será de tipo no probabilístico, basándonos en un muestreo consecutivo de los casos que cumplan los criterios de inclusión según vayamos repasando la base de datos, hasta completar el tamaño muestral requerido.

Variables a estudio

La variable dependiente o resultado principal de este estudio es la variable cualitativa dicotómica **efecto adverso infeccioso grave** (sí/no).

En este apartado me gustaría hacer un pequeño paréntesis para explicar qué es un efecto adverso infeccioso grave en este contexto de tratamiento. Se considera efecto adverso infeccioso grave aquel que requiere ingreso hospitalario.

De acuerdo con esta variable, existen variables independientes o explicativas, que van a corresponder con los factores de riesgo de desarrollar uno de estos efectos adversos, como es la variable cualitativa **fármaco inmunoterápico** (cualitativa nominal, incluimos todos los descritos en la introducción) o la variable cuantitativa **tiempo de uso del fármaco** (cuantitativa discreta, 0-10 años).

También son variables independientes aquellas descriptivas como son la edad (cuantitativa discreta), el sexo (cualitativa dicotómica, hombre/mujer), el nivel socioeconómico (cualitativa ordinal, bajo/medio/alto) y la calidad de vida (cualitativa ordinal, según escalas de calidad de vida en esclerosis múltiple).

Por último, el objetivo específico de mortalidad medirá la variable dependiente **muerte secundaria a efectos adversos infeccioso** (cualitativa dicotómica, sí/no) con la variable independiente de fármaco inmunoterápico descrito anteriormente.

En resumen, las variables a estudio quedan de la siguiente manera:

- **Efectos adversos infecciosos grave:** variable principal dependiente cualitativa dicotómica. Las variables independientes respecto a esta serían:
 - **Fármaco inmunoterápico**
 - **Tiempo de uso del fármaco**
 - **Edad**
 - **Sexo**

- **Nivel socioeconómico**
- **Calidad de vida**
- **Mortalidad secundaria a efecto adverso infeccioso:** Variable secundaria independientes, cualitativa dicotómica. Las variables independientes en este caso serán similares al anterior

Recogida de variables

La recogida de variables se realizará, principalmente, siguiendo la base de datos de la Unidad de Neuroinmunología del hospital Virgen de la Arrixaca, donde se ven representados todos los pacientes accesibles del estudio.

Entre todos estos pacientes se realizará la selección aplicando los criterios de inclusión y de exclusión descritos anteriormente, quedando tan solo aquellos pacientes que puedan ser parte del estudio.

A raíz de esta base de datos, se tomará el número de Hª clínica de todos los pacientes que cumplan los criterios del estudio y se revisará uno a uno todos los informes clínicos de interés a través de la aplicación del sistema murciano de salud, conocida como Selene, y a través de otra aplicación que interrelaciona todas las historias clínicas de la Región de Murcia, conocida como Ágora.

También se solicitará acceso a las historias clínicas en papel de cada uno de los pacientes que se revisen, en busca de informes antiguos o aquellos que hayan podido perderse en el proceso de transformación informática.

Análisis de datos

Los datos obtenidos de la base de datos de la unidad de Neuroinmunología y de las aplicaciones informáticas Selene y Ágora pertenecientes al servicio murciano de salud se informatizarán anónimamente y se depurarán los datos en una base de datos creada para tal fin.

En los análisis se determinará la precisión estadística mediante los intervalos de confianza al 95% con los métodos adecuados al tipo de medida y de datos disponibles. Se hará un análisis por paciente y uno tomando como unidad de análisis el efecto adverso infeccioso grave. Se usará el programa estadístico SPSS en su versión 25.

- Objetivo general y objetivos específico 1: Se calculará la frecuencia con la que se producen este tipo de sucesos de forma global en la base de datos. La relación de

las distintas variables se busca en los siguientes objetivos. Se realizará una estimación a nivel poblacional con un intervalo de confianza del 95%, buscando una posible extrapolación de los datos. En la descripción de las características de la población se usarán los estadísticos descriptivos usuales.

- Objetivos específicos 2 y 4: para la comparación de estas variables según otras variables se emplearán el test de la ji cuadrado o el exacto de Fisher si son categóricas y la t de Student o la U de Mann-Whitney si son cuantitativas. En el caso de que se objetive asociación estadística, la magnitud de la asociación se estimará mediante el riesgo relativo, al tratarse de un estudio prospectivo de tipo cohorte.
- Objetivo específico 3: se seguirá el mismo método que en los dos objetivos anteriores, pero además se realizará una regresión logística con cada una de las variables con las que exista asociación estadística para objetivar el porcentaje de influencia que tiene cada una de ellas sobre la variable dependiente y para poder detectar posibles factores de confusión. En esta regresión logística la medida de asociación también será el riesgo relativo.

Dificultades y limitaciones

El estudio es viable, ya que la fuente de datos del estudio está accesible por parte de todos los miembros del servicio de Neurología y casi todos los datos acaban recogidos entre esta base y las aplicaciones correspondientes al servicio murciano de salud.

Dado que solo se van a considerar los ingresos hospitalarios debido a efectos adversos infecciosos, una de las principales limitaciones en la recogida de datos sería si el paciente se encuentra fuera de la Región de Murcia por temas de trabajo o vacaciones o que fallezca en urgencias en situaciones muy graves. En estos casos es posible que existan pérdidas de datos importantes.

El lugar de realización del estudio, por temas ético, de privacidad y de acceso a los datos, debe ser el hospital Virgen de la Arrixaca. Esto supone una limitación, ya que los investigadores no podrán recabar datos desde sus domicilios. La base de datos que se cree solo será accesible también desde los ordenadores de este hospital, lo que supondría también una dificultad añadida.

El tiempo del estudio debe ser suficiente con el preestablecido de un año para recabar los datos y realizar el análisis de estos. En principio, la mayor dificultad en este aspecto puede ser el número de investigadores que participen finalmente en este estudio

y la aportación individual de cada uno. Al no ser un estudio experimental, los plazos son más laxos.

Por último, pero no por ello menos importante, los sesgos según el diseño del estudio son los más importantes de cara a la realización de este trabajo.

En primer lugar, la evidencia inicial de la que se parte es menor debido a que no se trata de un estudio experimental, sino de un estudio observacional, por lo que las conclusiones del trabajo deben entenderse con cautela.

Siguiendo por la capacidad de extrapolar datos a otra población, otra de las grandes limitaciones de este estudio es que es un trabajo unicéntrico de una sola región, por lo que el espectro de pacientes no es muy amplio, lo que a su vez disminuye la validez externa del mismo.

En cuanto al diseño en sí del estudio, ser un estudio de tipo cohortes le da más potencia, aunque supone una limitación que se deba hacer a la vez un estudio de tipo cohorte retrospectiva y cohorte única, ya que sumas los sesgos de ambos tipos de diseños.

En primer lugar, la mal llamada cohorte retrospectiva o cohorte histórica, el principal sesgo que presenta es que los datos que obtienes en la mayoría de las ocasiones son datos secundarios, es decir, recogidos por otros en primer lugar y después ordenados para este estudio. Esto supone un riesgo de que existan datos que no se hayan recogidos y puedan ser importantes o que haya otros que se hayan recogido de mala manera.

Para paliar los datos no recogidos hemos previsto la entrevista estructurada telefónica, pero para los datos mal recogidos vamos a sufrir un sesgo importante al no tener medidas efectivas para detectarlos.

En segundo lugar, el diseño tipo cohorte única es muy útil para definir la historia natural de una determinada enfermedad. Sin embargo, pierdes la potencia que te da tener un grupo de control no expuesto a un determinado factor de riesgo.

En este estudio se podría haber planteado un diseño de cohortes múltiples en la que cada inmunoterápico fuese una cohorte y el resto actuaran como control de este. Sin embargo, se decidió realizarlo con el diseño de cohorte única para facilitar el análisis de datos y siguiendo el objetivo principal, que hablar son la incidencia de efectos adversos infecciosos graves de forma global y no solo en cada inmunoterápico de forma específica.

Por último, otra limitación, esta vez en cuanto al muestreo, que no es posible realizarlo de forma probabilística, ya que los estudios de tipo cohorte necesitan un tamaño muestral grande para arrojar datos significativos y la población accesible no tiene un

tamaño tal como para dejar a pacientes fuera. Por eso mismo se tomó la decisión de realizar un muestreo por casos consecutivos hasta conseguir el tamaño muestral calculado.

Probablemente este estudio presente más limitaciones a lo largo de su realización, pero estas son las que hemos conseguido identificar e intentado paliar a la hora de diseñarlo. Estaremos atentos durante todo el tiempo que dure el estudio para detectar problemas graves que puedan poner en peligro la viabilidad el trabajo.

PLAN DE TRABAJO

Tras conseguir la aprobación del proyecto después de la presentación de este al comité ético de investigación clínica, el estudio se iniciará el día 1 de enero de 2020 y se dividirá en 3 fases bien definidas hasta septiembre de 2020.

En una primera fase que debe durar alrededor de 4 meses (enero-abril de 2020) se realizará la recogida de datos para la base de datos a partir de las fuentes ya citadas anteriormente. Este trabajo será realizado por los residentes de Neurología del hospital Virgen de la Arrixaca que estén dispuestos a ayudar a tal tarea.

Una vez terminada esta fase se pasará a la segunda, que durará alrededor de un mes (mayo de 2020) y que consistirá en el análisis de los datos en función a las variables y objetivos dispuestos en los apartados anteriores. Para esta fase se usará el programa SPSS en su versión 25 y los encargados del análisis serán los investigadores principales y un estadístico experto que se contratará para la situación y dirigirá el análisis de forma que siempre sea el adecuado.

En último lugar, los 3 meses finales (junio, julio y agosto de 2020), coincidiendo con fechas en las que existen vacaciones, se sumará todo lo analizado y se procederá a la interpretación de los datos y a la escritura del artículo que represente el estudio y sus conclusiones. Esta parte será realizada por el investigador principal y se realizarán dos redacciones, una en castellano y otra en inglés, con el propósito inicial de remitir el artículo a revistas de ámbito internacional.

Para la traducción del artículo se contratará a un equipo de traducción experto que revise la traducción inicial hecha por el investigador principal.

Si se cumplen todos los plazos, la idea es tener el artículo listo para enviarlo a una revista de ámbito internacional el día 1 de septiembre del año 2020. En principio se

intentará enviar a una revista con factor de impacto elevado, en orden descendente según esta variable en caso de que sea rechazado.

El orden descendente que seguir será el marcado por la Web of Science en su Journal Citation Report, concretamente en la sección de Neurología y Neurociencias.

En el caso de que no se consiga publicar el artículo en una revista de ámbito internacional, se probará a enviar a revistas de ámbito nacional en castellano (de ahí la necesidad del borrador tanto en castellano como en inglés).

Si todos los plazos se cumplen correctamente y el proceso de revisión es rápido, la idea es que el artículo se publique para el primer número de la revista aceptada en el año 2021.

ASPECTOS ÉTICOS

En primer lugar, el estudio debe ser aprobado por el comité de ético de investigación clínica del hospital del hospital universitario Virgen de la Arrixaca. Además de pasar por este comité, este proyecto se enviará a la Agencia del Medicamento para su evaluación y aprobación por su parte.

Al no ser un estudio experimental, no existen beneficios ni riesgos directos para los pacientes que participan en el mismo.

En cuanto a la confidencialidad, los datos que aportan los pacientes serán anónimos en todo momento, usando números codificados para cada paciente, no coincidentes con el número de historia clínica.

Los datos con los que tratamos en este estudio, al tratarse de un estudio retrospectivo y utilizar datos anonimizados, que evitan que el paciente pueda ser identificado. Debido a esta razón, no es necesaria la firma de un consentimiento informado por parte de cada uno de los participantes que aporten datos al estudio.

APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS

Este estudio pretende conseguir dar una base de información a un aspecto del tratamiento con inmunoterapia de la esclerosis múltiple remitente-recurrente del que no se tienen muchos datos: sus efectos adversos de tipo infeccioso grave.

Los beneficios de conseguir esta base de información son, en primer lugar que puede poner a la vista que algunos fármacos sean mejores que otros de la misma línea terapéutica simplemente por razones de seguridad el paciente.

Y, en segundo lugar, otro de los beneficios principales es que, si se observan diferencias significativas, este estudio puede ser la base sobre la que se realicen estudios más complejos de estas características. Gracias a esta razón, se produciría un aumento en la investigación de este tema del que no se puede conseguir tanta información en las principales bases de datos de artículos internacionales.

Estos beneficios van directamente a los pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente que precisen uno de los tratamientos inmunoterápicos, ya que si se averigua cuál de ellos es más seguro, estaremos disminuyendo la morbimortalidad secundaria a nuestras actuaciones en estos pacientes.

Las novedades que aporta este estudio en el área de la Neurología son importantes en cuanto a seguridad farmacológica y en cuanto a efectos adversos de causa infecciosa. Para realizar este trabajo nos hemos imbuido de toda la literatura existente al respecto de este tema y hemos de decir que es escasa e incompleta, sin revisiones que hablen directamente del tema.

Por todo ello, este artículo puede ser un punto de partida y una corriente de aire fresco en esta temática, pudiendo ser la base de investigaciones más grandes.

Y eso es lo que se tiene claro desde un inicio. Este estudio no es un estudio muy grande ni con un diseño muy complejo y potente, ya que con la información disponible no es posible realizar uno.

Este estudio es pequeño y sencillo para poder ser un punto de partida de investigaciones más complejas que den datos más potentes estadísticamente y por ello así se ha diseñado.

PRESUPUESTO

El presupuesto lo podemos dividir en tres secciones clásicamente: personal, equipo e inventariable:

- **Personal:** Es necesario marcar presupuesto para dos miembros del personal. El resto de los investigadores no recibirán remuneración y aportarán al estudio de manera desinteresada.
 - Estadístico profesional que va a llevar a cabo la revisión del análisis de los datos, presupuestando su pago en un máximo de 300 euros.
 - Traductor profesional que va a revisar el proceso de traducción del borrador. Presupuesto máximo de 200 euros.

- **Equipos**

- Ordenador portátil donde se guardará la base de datos y se realizarán todos los análisis pertinentes. Solo es necesario un ordenador principal, ya que el resto del trabajo se realizará en los ordenadores del hospital Virgen de la Arrixaca. Presupuesto máximo 500 euros.

- **Inventariable**

- Material fungible de tipo oficina (folios, bolígrafos, grapadora, tijeras, etc.). Presupuesto máximo 75 euros
- Dietas del equipo investigador en los días que precisen permanecen en el hospital Virgen de la Arrixaca realizando el trabajo pertinente. Presupuesto máximo 400 euros.

Recogido en la **tabla 2** aparece la tabla resumen del presupuesto aquí expuesto de forma más extensa.

Secciones	Presupuesto máximo
Personal	
Estadístico profesional	300 euros
Equipo de traducción	200 euros
Equipos	
Ordenador portátil	500 euros
Inventariable	
Material fungible de oficina	75 euros
Dietas	400 euros
	TOTAL=1475 euros

Tabla 2: Presupuesto estructurado del proyecto de investigación

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramagopalan S V, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2011 May;29(2):207–17.
2. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis. In 2014. p. 231–66.
3. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008 Mar;7(3):268–77.
4. Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2017 May;27(2):195–204.
5. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology.* 2008 Jul 8;71(2):129–35.
6. Carreón Guarnizo E, Andréu Reinón E, Cerdán Sánchez M, Carrasco Torres R, Hernández Clares R, Prieto Valiente L, et al. Prevalencia de la esclerosis múltiple en la Región de Murcia. *Rev Neurol.* 2016;62(09):396.
7. Trojano M, Paolicelli D, Bellacosa A, Cataldo S. The transition from relapsing-remitting MS to irreversible disability: Clinical evaluation. *Neurol Sci.* 2003;24(SUPPL. 5):268–71.
8. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb 1;17(2):162–73.
9. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Supplementary Appendix - Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):209–20.
10. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(2):96–120.
11. Jones DE, Sommers R, Gronseth GS, Day GS, Cree BAC, Lisak R, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology.* 2018;90(17):777–88.
12. Reserved AR. Disease - modifying treatment of relapsing - remitting multiple sclerosis in adults. 2019;1–48.
13. Rice GP, Incorvaia B, Munari LM, Ebers G, Polman C, D’Amico R, et al. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. 1996;(4).
14. Arnon R, Aharoni R. Mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and its potential for the development of new applications. *Proc Natl Acad Sci.* 2004 Oct 5;101(Supplement 2):14593–8.
15. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R, GALA Study Group. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2013 Jun;73(6):705–13.
16. La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(5).
17. Makhani N, Ngan B, Kamath BM, Yeh EA. Glatiramer acetate-induced acute hepatotoxicity in an adolescent with MS. *Neurology.* 2013 Aug 27;81(9):850–2.
18. Subramaniam K, Pavli P, Llewellyn H, Chitturi S. Glatiramer acetate induced hepatotoxicity. *Curr Drug Saf.* 2012 Apr;7(2):186–8.

19. Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, Hartung HP, Zettl UK. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(4):217–33.
20. Pucci E, Giuliani G, Solari A, Simi S, Minozzi S, Di Pietrantonj C, et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis [Systematic Review]. 2011;(10).
21. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012 May 17;366(20):1870–80.
22. Ho P-R, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017 Nov;16(11):925–33.
23. Sørensen PS, Bertolotto A, Edan G, Giovannoni G, Gold R, Havrdova E, et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler J*. 2012 Feb 6;18(2):143–52.
24. Berger JR, Fox RJ. Reassessing the risk of natalizumab-associated PML. *J Neurovirol*. 2016 Aug 3;22(4):533–5.
25. Midaglia L, Munoz-Garcia D, Sopena B, Rodriguez-Cerdeira C. [Skin infection due to *Mycobacterium marinum* in a patient being treated with natalizumab]. *Rev Neurol*. 2011 Jun 1;52(11):701–2.
26. Hradilek P, Zeman D, Tudik I, Zapletalova O, Ulmann V. Asymptomatic lung disease caused by *Mycobacterium kansasii* as an opportunistic infection in a patient treated with natalizumab for relapsing–remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2014 Apr 19;20(5):639–40.
27. Arnold DL, Chin P, Mairon N, Kappos L, Garren H, Masterman D, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2016;376(3):221–34.
28. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209–20.
29. Linker RA, Lee D-H, Ryan S, van Dam AM, Conrad R, Bista P, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*. 2011 Mar;134(3):678–92.
30. Scannevin RH, Chollate S, Jung M -y., Shackett M, Patel H, Bista P, et al. Fumarates Promote Cytoprotection of Central Nervous System Cells against Oxidative Stress via the Nuclear Factor (Erythroid-Derived 2)-Like 2 Pathway. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012 Apr 1;341(1):274–84.
31. Ghoreschi K, Brück J, Kellerer C, Deng C, Peng H, Rothfuss O, et al. Fumarates improve psoriasis and multiple sclerosis by inducing type II dendritic cells. *J Exp Med*. 2011 Oct 24;208(11):2291–303.
32. Loewe R, Holnthoner W, Gröger M, Pillinger M, Gruber F, Mechtcheriakova D, et al. Dimethylfumarate inhibits TNF-induced nuclear entry of NF-kappa B/p65 in human endothelial cells. *J Immunol*. 2002 May 1;168(9):4781–7.
33. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1087–97.

34. Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2015;(4).
35. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2012 Sep 20;367(12):1098–107.
36. Lehmann-Horn K, Penkert H, Grein P, Leppmeier U, Teuber-Hanselmann S, Hemmer B, et al. PML during dimethyl fumarate treatment of multiple sclerosis: How does lymphopenia matter? *Neurology.* 2016 Jul 26;87(4):440–1.
37. Loreface L, Fenu G, Cabras F, Frau J, Coghe GC, Loi L, et al. An unusual infection in MS patient treated with dimethyl fumarate: A case report of omphalitis. *Mult Scler Relat Disord.* 2016 May;7:65–7.
38. Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2011 May;69(5):759–77.
39. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products.
40. Mantia LL. Cochrane Database of Systematic Reviews Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis (Review). 2016;(4).
41. MEDICATION GUIDE GILENYA[®] (je-LEN-yah).
42. Jain N, Bhatti MT. Fingolimod-associated macular edema: incidence, detection, and management. *Neurology.* 2012 Feb 28;78(9):672–80.
43. Arvin AM, Wolinsky JS, Kappos L, Morris MI, Reder AT, Tornatore C, et al. Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendations for management. *JAMA Neurol.* 2015 Jan 1;72(1):31–9.
44. Gyang T V., Hamel J, Goodman AD, Gross RA, Samkoff L. Fingolimod-associated PML in a patient with prior immunosuppression. *Neurology.* 2016 May 10;86(19):1843–5.
45. Berger JR, Cree BA, Greenberg B, Hemmer B, Ward BJ, Dong VM, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology.* 2018 May 15;90(20):e1815–21.
46. Chong I, Wang KY, Lincoln CM. Cryptococcal meningitis in a multiple sclerosis patient treated with Fingolimod: a case report and review of imaging findings. *Clin Imaging.* 2019 Mar;54:53–6.
47. Seto H, Nishimura M, Minamiji K, Miyoshi S, Mori H, Kanazawa K, et al. Disseminated Cryptococcosis in a 63-year-old Patient with Multiple Sclerosis Treated with Fingolimod. *Intern Med.* 2016;55(22):3383–6.
48. Palmer AM. Teriflunomide, an inhibitor of dihydroorotate dehydrogenase for the potential oral treatment of multiple sclerosis. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010 Nov;11(11):1313–23.
49. He D, Guo R, Zhang F, Zhang C, Dong S, Zhou H. Teriflunomide for relapsing-remitting multiple sclerosis (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2013;(12).
50. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2011 Oct 6;365(14):1293–303.

51. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):247–56.
52. Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth S. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *Int J Mol Sci*. 2015 Jul 20;16(7):16414–39.
53. Zhang J, Shi S, Zhang Y, Luo J, Xiao Y, Meng L, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing- remitting multiple sclerosis (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2017;(11).
54. Sheikh-Taha M, Corman LC. Pulmonary *Nocardia beijingensis* infection associated with the use of alemtuzumab in a patient with multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2017 May;23(6):872–4.
55. Rau D, Lang M, Harth A, Naumann M, Weber F, Tumani H, et al. Listeria Meningitis Complicating Alemtuzumab Treatment in Multiple Sclerosis—Report of Two Cases. *Int J Mol Sci*. 2015 Jun 29;16(12):14669–76.
56. Yann K, Jackson F, Sharaf N, Mihalova T, Talbot P, Rog D, et al. Acute respiratory distress syndrome following alemtuzumab therapy for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 May;14:1–3.
57. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):1–32.
58. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue E-W, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013 Jun;381(9884):2167–75.
59. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, Arnold DL, Havrdova E, Boyko A, et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2015 Oct 8;373(15):1418–28.
60. Biogen and AbbVie Announce the Voluntary Worldwide Withdrawal of Marketing Authorizations for ZINBRYTA® (daclizumab) for Relapsing Multiple Sclerosis | AbbVie News Center [Internet]. [cited 2019 Mar 25]. Available from: <https://news.abbvie.com/news/press-releases/biogen-and-abbvie-announce-voluntary-worldwide-withdrawal-marketing-authorizations-for-zinbryta-daclizumab-for-relapsing-multiple-sclerosis.htm>
61. Hu Y, Nie H, Yu H-H, Qin C, Wu L-J, Tang Z-P, et al. Efficacy and safety of rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2019 Mar 4;
62. Fuentes Fernandez I, Hernandez-Clares R, Carreón Guarnizo E, Meca Lallana JE. Capillary leak syndrome in neuromyelitis optica treated with rituximab. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Aug;16:22–3.
63. Rissanen E, Remes K, Airas L. Severe neutropenia after rituximab-treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Feb;20:3–5.