

Esclerosis múltiple: reacciones adversas a medicamentos en pacientes bajo ley 20850, Hospital Regional de Talca

JOAQUÍN BRAVO¹, LUIS MUÑOZ¹, MATÍAS TAPIA¹, ELBA CASANOVA²,
JUAN CARRASCO², MARÍA ALBORNOZ³

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating disease of the central nervous system, which occurs in up to 85% of cases as relapsing remitting (RR), with episodes of neurological dysfunction partially forwarded. Its treatment in Chile is financially protected by the Explicit Health Guarantees (GES) and Law 20,850 on high-cost diseases. The Regional Hospital of Talca (HRT) has 25 patients benefiting from Law 20,850 in treatment with second-line biologic therapy. Adverse reactions (RAM) to the use of these drugs have been described and to date there are no case reports or studies of significant adverse events in Chile. Objectives: To present the experience of the use of biologic therapy in EMRR in HRT, in relation to adverse events.

Methods: A review of the current guidelines in Chile for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis and the protocol of law 20,850 was carried out, the clinical records of 25 patients benefiting from the law in the HRT were reviewed, with emphasis on the adverse events presented before First and second line therapies and the consequences of these events on the continuity of therapy.

Results: Half of the patients who started their treatment with first-line drugs had adverse effects, of which 28% involved a change in therapy, the remaining changed from therapy due to failure to treatment. Of the 26 patients included in the sample, 24 are currently using second-line drugs. The profile of adverse effects should be a variable to consider when indicating a therapy for MS.

Keywords: multiple sclerosis, immunomodulators, adverse drug reaction, natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, interferon beta-1a, glatiramer acetate

1. Interno Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

2. Neurólogo/o. Servicio de Neurología. Hospital Regional de Talca.

3. Enfermera Universitaria Servicio de Neurología. Hospital Regional de Talca.

Correspondencia

Joaquín Bravo C.; jnbravo1@uc.cl

Luis Muñoz O.; lamunoz7@uc.cl

Matías Tapia P.; mctapia@uc.cl

Elba Gloria Casanova F.; egloriacf@gmail.com

Juan Carrasco P.; juancarrasco@hotmail.com

María Pía Albornoz U.; pialbornozulloa@gmail.com

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) de probable origen autoinmune que

se caracteriza por el desarrollo de áreas de desmielinización en conjunto a gliosis reactiva, daño axonal y degeneración neuronal.¹⁻² Corresponde a la causa más

frecuente de discapacidad por causa neurológica en población joven seguida del trauma,³ y tiene una prevalencia mundial estimada en 30 casos por 100.000 habitantes,⁴ con amplia variabilidad entre continentes. En Chile existe una incidencia de 179 casos anuales⁵ con una prevalencia nacional de 14 casos por 100.000 habitantes.⁶

De acuerdo a la forma de evolución, la EM se clasifica dependiendo de su comportamiento a lo largo del tiempo. Dentro de ellas, la variable remitente recurrente (RR) es el subtipo de EM más frecuente⁷, presentándose en hasta el 85% de los casos, y se caracteriza por episodios de disfunción neurológica focal de más de 24 horas de evolución llamados brotes, los cuales remiten parcialmente.⁸⁻⁹

Sus manifestaciones clínicas son variables, pudiendo presentar síntomas como debilidad focal, parestesias, pérdida de visión, diplopía, desequilibrio, entre otros.¹⁰⁻¹² El tratamiento modificador de enfermedad de la EM RR en Chile se encuentra bajo protección financiera, estando los fármacos de primera línea cubiertos por el GES¹³⁻¹⁴ y los fármacos de segunda línea por la ley 20.850 o Ley Ricarte Soto para diagnóstico y tratamiento de enfermedades de alto costo.¹⁵

El protocolo de la ley 20.850 para EM RR entró en vigencia en julio de 2019 con el fin de estandarizar la entrega y el acceso a fármacos de segunda línea, entre ellos Fingolimod, Natalizumab, Alemtuzumab a pacientes que cumplan los criterios de inclusión detallados en la Tabla 1.¹⁵

El propósito de este trabajo es conocer la tolerancia y reacción adversa a los distintos fármacos modificadores de enfermedad en EM RR en los pacientes incluidos en la ley 20.850 tratados en el Hospital Regional de Talca, a través de una revisión descriptiva, con el fin de entregar herramientas al médico tratante que permita orientar al paciente con un rol activo en la toma de decisiones en su tratamiento, mejorando su adherencia a la farmacoterapia.

Métodos

Se realizó una revisión de la guía GES de Esclerosis múltiple, del protocolo “Tratamiento de Segunda Línea basado en Fingolimod o Natalizumab o Alemtuzumab o Cladribina u Ocrelizumab para personas con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente con falla a tratamiento con inmunomoduladores y Tratamiento con Ocrelizumab para personas con Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva”¹⁵.

De una población de 60 pacientes diagnosticados con EM en tratamiento en el HRT, se seleccionaron 26 que han accedido a los beneficios de la ley 20.850, seguidos desde el ingreso al programa GES (2010) hasta junio 2020. Se realizó una revisión de sus fichas clínicas con previa autorización de la dirección del hospital y conforme a las reglamentaciones y principios éticos existentes.

Dentro de los datos recolectados, la revisión de fichas clínicas se centró en los siguientes:

1. Aspectos sociodemográficos: sexo y edad
2. Edad de inicio de la enfermedad y tiempo de evolución de enfermedad
3. Fármacos utilizados como terapia de primera y segunda línea.
4. Fundamento de la necesidad de terapia de segunda línea
5. Edad de inicio del tratamiento de segunda línea
6. Tolerancia a los medicamentos utilizados por parte del paciente
7. Reacciones adversas a medicamentos durante la administración y durante el seguimiento

En paralelo, se revisó el prospecto de los fármacos utilizados por los pacientes incluidos en este estudio, con énfasis en los efectos adversos reportados por los fabricantes y aquellos reportados en la literatura. Los medicamentos implicados son los siguientes:

1. Inmunomoduladores de primera línea: Interferón Beta-1a en sus presentaciones intramuscular (Avonex®) y subcutánea

(Rebif®), y Acetato de Glatiramer (Copaxone®)

2. Terapia biológica de segunda línea: Fingolimod, Natalizumab (Tysabri®) y Alemtuzumab (Lemtrada®).

Resultados

Las características generales de los 26 pacientes incluidos en el estudio se resumen en la Tabla 2. Corresponde a un grupo donde 20 (77%) eran mujeres, 6 (23%) eran hombres, con una edad entre 20 y 66 años y un tiempo de evolución de enfermedad promedio de 6.72 años desde el diagnóstico. Los pacientes iniciaron su tratamiento con distintos fármacos de primera línea, para luego cambiar a fármacos de segunda línea al cumplir causales de inclusión detalladas anteriormente. Uno de los paciente incluidos en la muestra se encuentra actualmente a la espera de inicio de terapia de segunda línea, decisión postergada debido a la pandemia por SARS CoV-2. Antes de escalar a terapia de segunda línea, 12 pacientes (46%) utilizaron solo una droga; 13 pacientes (50%) utilizaron dos drogas; mientras que solo 1 paciente (4%) utilizó las tres drogas de primera línea (Avonex®, Rebif® y Copaxone®).

Del total de pacientes, 13 (50%) presentaron alguna reacción adversa a uno de los tres fármacos de primera línea, las que se detallan en la Tabla 3. De los 24 pacientes usuarios de Interferón beta-1A en alguna de sus dos formulaciones (Avonex® y Rebif®), un 58.3% (14) presentó efectos adversos. En detalle, con Avonex®, 6 de 13 pacientes presentaron alguna reacción adversa, destacando el síndrome pseudogripal y la fatiga no significativa. Para Rebif®, 12 de 20 usuarios presentaron RAM, siendo el aumento de transaminasas, la reacción inflamatoria en sitio de punción, la hepatitis aguda medicamentosa y el síndrome pseudogripal las reacciones más frecuentemente reportadas. Dentro de las reacciones a Copaxone®, 6 de 10 usuarios presentaron efectos adversos, destacando un caso de anafila

laxia y uno de toxicodermia medicamentosa.

A la fecha, 25 de los pacientes de la muestra han iniciado algún fármaco de segunda línea. Tres de ellos han utilizado dos drogas de segunda línea y 22 han usado solo una (Fingolimod).

De los pacientes que ingresaron a terapia de segunda línea, 3 (11.5%) fueron exclusivamente por RAM, 4 (15.3%) por RAM asociada a falla de tratamiento, 17 (65.3%) solo por falla de tratamiento y 2 (7.7%) por causa no precisada.

Las RAM influyeron en la decisión de progresar a segunda línea en 7 pacientes (27%), y estas fueron hepatitis aguda (2), síndrome pseudogripal (2), dolor en sitio de punción (1), toxicodermia medicamentosa (1) y efecto adverso a la inyección no especificado (1).

En relación a las RAM presentadas a los fármacos de segunda línea, se detallan en la Tabla 4. En el caso de Fingolimod 11 pacientes (50%) presentaron alteraciones electrocardiográficas al momento de la infusión, siendo bradicardia la más frecuente. Otras presentadas fueron hipotensión bloqueo y AV de primer grado. Durante el seguimiento de los pacientes tratados con Fingolimod, 11 (50%) presentaron linfopenia (recuento absoluto de linfocitos, RAL < 1000 /mm³), 4 de ellos requirieron disminución de dosis. Dentro de otras RAM a Fingolimod, un paciente presentó dermatitis linfocitaria perivascular, 4 pacientes aumento de niveles en pruebas hepáticas y uno hipertrigliceridemia.

El paciente tratado con Natalizumab, presentó a los 18 meses de seguimiento aumento significativo en niveles de anticuerpos anti-virus JC, que llevó a suspender el tratamiento por seguridad. De los dos pacientes tratados con Alemtuzumab, 1 paciente presentó cefalea holocránea y parestesias faciales autolimitadas posterior a infusión.

Discusión

El uso de medicamentos en nuestro país se encuentra normado por el Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF), organismo dependiente

del Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), siendo una de sus funciones la monitorización de RAM. Para efectos de notificación, éstas son clasificadas en dos grupos:

- RAM no grave: reacción nociva y no intencionada que se produce a dosis utilizadas normalmente en el hombre, con fines de curación, atenuación, tratamiento, prevención o diagnóstico de las enfermedades o sus síntomas, o para modificar sistemas fisiológicos.
- RAM grave: son aquellas RAM que pueden producir alguna de las siguientes condiciones
- Muerte o que pone en riesgo la vida
- Hospitalización o prolongación de ésta
- Incapacidad permanente o transitoria

La aparición de RAM graves o la intolerancia a la administración de medicamentos de primera línea constituye un criterio de inclusión para ser beneficiario de la Ley 20.850¹⁴ y acceder a terapia de segunda línea. En la muestra analizada, los efectos adversos a la terapia inmunomoduladora fueron los esperados según la bibliografía disponible, y se observa que estos son frecuentes, sin embargo, los casos en que las RAM resultaron significativas para determinar un cambio de terapia fueron excepcionales, presentándose en 7 pacientes con terapia de primera línea y solo en un paciente con terapia de segunda línea, usuario de Natalizumab.

Queremos destacar la alta frecuencia de RAM observada con Interferón beta-1a, con un 58.3%, en comparación a lo reportado en la literatura (30%). De estas RAM, destaca la fatiga y los síntomas pseudogripales como principales causas de cambio de fármaco.¹⁶ Queremos resaltar que la presencia de intolerancia y reacciones locales en el sitio de punción fue frecuentemente reportado en nuestro grupo.

Los efectos adversos a terapia de segunda línea se resumen en la Tabla 5. En lo que respecta a Fingolimod, la literatura destaca las RAM cardiovasculares transitorias durante su administración, principalmente bradicardia y bloqueo

auriculoventricular de primer y segundo grado, lo que concuerda con lo reportado en nuestra muestra.¹⁷

Uno de los mecanismos de acción del fingolimod es el secuestro linfocitario,¹⁸ por lo que alta incidencia de linfopenia ($RAL < 1000 / mm^3$) en nuestro estudio es concordante con lo reportado en la literatura y totalmente esperable. Actualmente se considera un $RAL < 200 / mm^3$, la cual puede presentarse hasta en un 18% de los pacientes¹⁹, como causal para suspender la administración diaria de este medicamento, adoptando esquemas alternados (ej. día por medio, cada 3 días, etc.), lo cual ha demostrado aumento en el RAL sin disminuir la efectividad del tratamiento.²⁰ Durante el seguimiento de los pacientes tratados con fingolimod, en el protocolo se incluye evaluación oftalmológica seriada por el riesgo de edema macular, que afortunadamente no ha sido evidenciado en los pacientes de la muestra.

El Natalizumab es un anticuerpo monoclonal inhibidor de la migración leucocitaria a través de la barrera hematoencefálica, siendo su RAM más grave la elevación de títulos de anticuerpos anti virus JC, con el posibilidad de desarrollar Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LEMP)¹⁵. Por este motivo, los pacientes usuarios de este fármaco deben ser monitorizados al inicio y durante su tratamiento con serología y medición niveles de anticuerpos anti virus JC. Actualmente se acepta que un índice de anticuerpos menor a 0.9 otorga un bajo riesgo, permitiendo la continuación del tratamiento. La elevación de anticuerpos a virus JC a índices mayores a los aceptados como seguros, fue observado en el único paciente usuario de natalizumab de nuestra muestra, debiendo suspender la terapia al alcanzar niveles de 2.09. Otras RAM reportadas con el uso de Natalizumab, como hepatotoxicidad y reacciones a la infusión, no fueron observadas en nuestro estudio.²¹

En el protocolo de Alemtuzumab¹⁵ se destacan los efectos asociados a la infusión, como rash

cutáneo, náuseas y cefalea, este último síntoma presentado por uno de nuestros pacientes.

El aumento de incidencia de infecciones mucocutáneas por virus herpes en los usuarios de Alemtuzumab requiere profilaxis con aciclovir, el cual de acuerdo a protocolo se administró a nuestros pacientes, que hasta la fecha no han presentado dicha complicación.

Sobre los 3 casos de ideación suicida presentados, resulta relevante mencionar que una revisión sistemática realizada el 2018 que incluyó a 4.389 pacientes con EM no encontró una asociación significativa entre efectos adversos psiquiátricos y el uso de fármacos modificadores de enfermedad, observando que incluso podrían reducir la incidencia de síntomas depresivos.²²

Dentro de las limitantes de nuestro estudio, los registros de RAM se encontraban no especificados, no estandarizados o poco detallados en algunos pacientes, lo cual dificultó la recolección de datos y el análisis posterior. Otras limitantes fueron dos pacientes trasladados de otras regiones en donde no se disponía de los detalles de la causa de ingreso a la Ley 20.850. La existencia del protocolo de la Ley 20.850 permitirá estandarizar el tratamiento y seguimiento, y por ende, facilitar la obtención y mejorar la calidad de la información.

Conclusiones

Si bien la EM RR es una enfermedad cuyo tratamiento se encuentra protegido desde el punto de vista financiero por las Garantías Explícitas de Salud y la Ley 20.850 y por ende el acceso a su tratamiento se encuentra garantizado, las reacciones adversas a éste son frecuentes, constituyendo una limitante a la hora de iniciar la terapia. Estas reacciones adversas deben ser informadas al paciente, considerando las ventajas del tratamiento en el control de brotes y síntomas y progresión de la enfermedad. Se debe involucrar al paciente en la elección de la terapia, y que esta decisión sea de forma au-

tónoma e informada sobre los riesgos y beneficios de cada una de las terapias disponibles. Por lo tanto, es importante tener registro acerca de las RAM y su ocurrencia en la población nacional y local, y creemos que nuestro estudio constituye un aporte a esta realidad.

Referencias

1. Nylander A, Hafler D. Multiple sclerosis. *Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(4):1180-1188.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2008;372(9648):1502-1517.
3. Ramagopalan S, Sadovnick A. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics*. 2011;29(2):207-217.
4. Wallin M, Culpepper W, Nichols E, Bhutta Z, Gebrehiwot T, Hay S et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019;18(3):269-285.
5. Díaz V, Barahona J, Antinao J, Quezada R, Delgado I, Silva C et al. Incidence of multiple sclerosis in Chile. A hospital registry study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2011;125(1):71-75.
6. Nogales-Gaete J. Esclerosis Múltiple: Una Mirada Ibero-Panamericana, 2008. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*. 2008;46(3).
7. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2016 Nov;34(4):919-939.
8. Weinshenker B. Natural history of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 1994;36(S1):S6-S11.
9. Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*. 2015;28(3):193-205.
10. Frohman E, Frohman T, Zee D, McCol R, Galetta S. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2005;4(2):111-121.
11. Richards R, Sampson F, Beard S, Tappen-

- den P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technology Assessment*. 2002;6(10).
12. Thompson A, Banwell B, Barkhof F, Carroll W, Coetzee T, Comi G et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2018;17(2):162-173.
13. MINSAL. Guía Clínica Esclerosis Múltiple. 2010.
14. MINSAL. Guía Clínica AUGET Tratamiento Modificador de la Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente. 2014.
15. MINSAL. Tratamiento de Segunda Línea basado en Fingolimod o Natalizumab o Alemtuzumab o Cladribina u Ocrelizumab para personas con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente con falla a tratamiento con inmunomoduladores y Tratamiento con Ocrelizumab para personas con Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva. Ley 20.850. 2019.
16. Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology*. 1999;53(8):1622-7.
17. Paolicelli D, Manni A, Iaffaldano A, Trojano M. Efficacy and Safety of Oral Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2020;34(1):65-92.
18. Cohen J, Barkhof F, Comi G, Hartung H, Khatri B, Montalban X et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(5):402-415.
19. Fingolimod [Gilenya]. US Food and Drugs Administration. 2010. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022527s024lbl.pdf
20. Longbrake E, Kantor D, Pawate S, Bradshaw M, von Geldern G, Chahin S et al. Effectiveness of alternative dose fingolimod for multiple sclerosis. *Neurology: Clinical Practice*. 2018;8(2):102-107.
21. Singer B. The role of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis: benefits and risks. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2017;10(9):327-336.
22. Gasim M, Bernstein C, Graff L, Patten S, El-Gabalawy R, Sareen J et al. Adverse psychiatric effects of disease-modifying therapies in multiple Sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2018;26:124-156.

Criterios de inclusión para acceder a terapias de segunda línea

1. En caso de falla de tratamiento con inmunomoduladores, los medicamentos Fingolimod, Natalizumab, Alemtuzumab, Cladribina u Ocrelizumab están indicados en monoterapia cuando se cumplan dos de las siguientes condiciones:
 - a. Uno o más brotes en los últimos 6 meses, con tratamiento bien realizado.
 - b. Resonancia magnética reciente con incremento de carga lesional T2 ó lesiones T1 captantes de Gadolinio. No obstante, para la farmacovigilancia, es necesario contar con un examen basal, siendo válido entre 3 meses antes y 6 meses después de iniciado el tratamiento.
 - c. Incremento de la discapacidad en un punto durante los últimos 6 meses, medida por la Escala Ampliada de Discapacidad de Kurtzke.
2. En caso de problemas graves de tolerancia o seguridad, los medicamentos Fingolimod, Natalizumab, Alemtuzumab, Cladribina u Ocrelizumab podrán ser indicados en las siguientes situaciones, una vez validada la solicitud por el Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado:
 - a. Efectos adversos graves a inmunomoduladores (Interferones, Acetato de Glatiramer, Teriflunomida, Dimetilfumarato, u otros.).
 - b. Personas con serología Virus JC (+) documentada en tratamiento con Natalizumab que requieran cambio de tratamiento por riesgo alto de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP). Se requerirá un examen de resonancia magnética de hasta un mes previo, la cual debe estar informada sin lesiones sugerentes de LEMP.

Tabla 1: Criterios de inclusión para acceder a terapias de segunda línea. Adaptado de “Tratamiento de Segunda Línea basado en Fingolimod o Natalizumab o Alemtuzumab o Cladribina u Ocrelizumab para personas con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente con falla a tratamiento con inmunomoduladores y Tratamiento con Ocrelizumab para personas con Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva”. MINSAL. 2019

Descripción de pacientes	
Número total (n)	26
Edad	20-66 años (media de 34 años)
Sexo	6 (23%) hombres
	20 (77%) mujeres
Edad inicio de síntomas	7 (27%) antes de los 30 años
	19 (73%) después de los 30 años
Tiempo de evolución de enfermedad	6.72 años
Medicamento de 1° línea utilizado	
Interferón beta-1a subcutáneo	20 (77%)
Interferón beta-1a intramuscular	13 (50%)
Acetato de Glatiramer	10 (38.4%)
Fundamento de terapia de 2° línea	
Reacción adversa al medicamento (RAM)	3 (11.5%)
Falla a tratamiento	17 (65.3%)
RAM y falla a tratamiento	4 (15.3%)
Causa no precisada	2 (7.7%)
Medicamento de 2° línea utilizado	
Fingolimod	22 (88%)
Natalizumab	1 (4%)
Alemtuzumab	2 (8%)

Tabla 2: Descripción demográfica de los pacientes ingresados a protocolos de fármacos de segunda línea

Reacciones adversas a medicamentos de primera línea			
Fármaco	Interferón Beta 1 A (Avonex)****	Interferón Beta 1 A (Rebif)****	Acetato de glatiramer (Copaxone)
Esquema	30 ug intramuscular a la semana	22-44 ug subcutáneo al día	20 mg subcutáneo al día
Reacciones adversas	Fatiga no significativa (2)	Elevación de transaminasas (3)	Mialgias (1)
	Síndrome pseudogripal (2)*	Hepatitis aguda medicamentosa (2) **	Dolor precordial con taquicardia (1) ***
	Elevación de GGT leve (1)	Síndrome pseudogripal (2)	Toxicodermia medicamentosa (1)
	Reacción cutánea atrófica en sitio de punción (1)	Reacción adversa en sitio de punción (2)	Mala tolerancia a la inyección (1)
		Mala tolerancia no especificada (2)	Elevación de transaminasas leve (1)
		Cefalea post inyección (1)	Edema angioneurótico (1)
		Disnea (1)	
		Ideación suicida (1)	
		RAM no especificada en ficha clínica (1)	
		Fatiga significativa (1)	

Tabla 3: Reacciones adversas medicamentosas presentadas por los pacientes a fármacos de primera línea. *Síndrome pseudogripal con Avonex presentado a los 4 años de tratamiento. **Hepatitis aguda medicamentosa con Rebif a los 4 y 5 meses de tratamiento. ***Dolor precordial con taquicardia con Copaxone a los 6 meses de tratamiento. **** De los 24 pacientes que utilizaron alguna formulación de Interferón Beta 1 A (Avonex o Rebif), 9 usaron ambos durante el curso de su enfermedad, por lo que la sumatoria no corresponde al número de pacientes totales, sino al número de reacciones adversas

Reacciones adversas presentadas con Fingolimod	
A la infusión	De seguimiento
Bloqueo AV (1)	Linfopenia (11)*
Taquicardia (1)	Leucopenia (2)
QT Prolongado (1)	Hipertrigliceridemia (1)
	Anemia (1)
Reacciones adversas presentadas con Alemtuzumab	
A la infusión	De seguimiento
Cefalea con disestesia facial (1)	Disminución de linfocitos no significativa
Reacciones adversas presentadas con Natalizumab	
A la infusión	De seguimiento
Sin reacciones adversas	Sin reacciones adversas

Tabla 4: Reacciones adversas medicamentosas a fármacos de segunda línea (Fingolimod, Alemtuzumab y Natalizumab). *4 de los 11 pacientes que presentaron linfopenia por Fingolimod requirieron disminución en la frecuencia de administración de dosis

Reacciones adversas reportadas a fármacos contra EM									
Interferón β-1a		Acetato de Glatiramer		Fingolimod		Natalizumab		Alemtuzumab	
Frecuentes (> 10%)									
Cefalea	58-70%	Vasodilatación	3-20%	↑ GGT	15%	Cefalea	32-38%	Linfopenia	100%
Fatiga	33-41%	Angina	2-13%	↑ ALT/AST	15%	Fatiga	10-27%	Reacción local	92%
↑ ALT/AST	17-20%	Anafilaxia	2-16%	Diarrea	13%	Artralgias	8-19%	Infecciones	71%
Leucopenia Flu-like	28-36%	Rash cutáneo	2-19%	Influenza	11%	Náuseas	17%	Cefalea	52%
	49-59%	Reacción local	2-49%	Cefalea	25%	Infec. resp. alta	22%	Rash cutáneo	53%
Mialgias	25-29%	Infecciones	30%	Náuseas	13%	Flu-like	11%	Fiebre	29%
Reacción local	3-92%	Fatiga	22%	Tos	12%	Reacción local	11-24%	Fatiga	18%
Fiebre	20-28%	Flu-like	3-14%	Dolor abdominal	11%	Rash cutáneo	6-12%	Tiroiditis	13-37%
Infrecuentes (1-10%)									
Angina	5-8%	Palpitaciones	7-9%	Hipertensión	8%	Edema	6-8%	Taquicardia	8%
Rash	6%	Hiperhidrosis	7%	Bloqueo AV	4-5%	Vértigo	6%	Mareos	9%
Hipertonía	6-7%	Prurito	5%	Alopecia	3%	Dermatitis	7%	Dermatitis	9%
↓ Rec. plaquetas	2-8%	Vómitos	7%	Linfopenia	7%	Diarrea	10%	Dolor	10%
Anemia	3-5%	Edema	8%	Infec. por VVZ	2-9%	Vaginitis	10%	abdominal	8%
Dolor local	8%	Cervicalgia	8%	Dolor lumbar	10%	↑ ALT/AST	5%	Hematuria	6%
Artralgias	9%	Temblores	4%	Disnea	9%	Infec. por VVZ	8%	↓ Rec. CD4	4%
Xeroftalmia	1-3%	Fiebre	3-6%	Visión borrosa	4%	Infección grave	2-3%	↓ Rec. CD8	4%
								Infec. por VVZ	

Tabla 5: Reacciones adversas y su frecuencia reportadas por la literatura de los medicamentos utilizados por los pacientes con EM RR. Adaptado de Access Medicine Drugs. 2020. ALT/AST: alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa. GGT: gamma-glutamyltransferasa. Bloqueo AV: bloqueo auriculoventricular. VVZ: virus varicela zóster