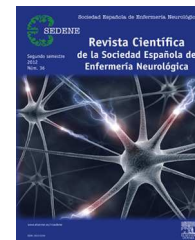


Enfermería Neurológica

www.elsevier.es/rcsedene



ORIGINAL

Fingolimod. Incidencia de reacciones adversas en una unidad de esclerosis múltiple[☆]



Miguel Ángel Robles-Sánchez^{a,*}, Miguel Merchan-Ruiz^a,
Judit Guerrero-Clemente^a, Verónica Cruz-Díaz^b y Lluís Ramió-Torrentà^a

^a Unidad de Neuroinmunología y Esclerosis Múltiple, Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta, Grupo Neuroinflamación y Neurodegeneración, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona, Girona, España

^b Unidad de Neurología, Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta, Girona, España

Recibido el 18 de abril de 2014; aceptado el 10 de septiembre de 2014

Disponible en Internet el 4 de noviembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Esclerosis múltiple;
Enfermería;
Esfingosina;
Efecto adverso;
Efectos colaterales
relacionados con
medicamentos;
Reacciones adversas

Resumen

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es la primera causa de discapacidad neurológica de origen no traumático en el adulto joven. Actualmente están aprobados en España tratamientos inmunomoduladores clásicos y tratamientos para pacientes no respondedores o con muy alta actividad de la enfermedad como el fingolimod. En la Unidad de Neuroinmunología y Esclerosis Múltiple (UNIM) del Hospital Universitario Dr. Josep Trueta de Girona se están tratando pacientes con fingolimod desde 2012. Debido a su perfil de seguridad y presencia de efectos adversos (EA) es imprescindible un manejo adecuado de estos, destacando el control de la primera dosis que debe realizarse bajo monitorización. Por todo ello el conocimiento de las reacciones adversas, así como su manejo eficaz, es imprescindible para mejorar la seguridad y la calidad de vida de los pacientes.

Objetivo: Determinar la incidencia de reacciones adversas a fingolimod en los pacientes atendidos en la UNIM.

Método: Estudio observacional descriptivo longitudinal retrospectivo desarrollado a partir de los registros informatizados de los pacientes tratados con fingolimod en la UNIM durante el periodo 2012-2013. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que recibieron tratamiento con fingolimod durante el periodo comprendido entre enero de 2012 y septiembre de 2013, excluyendo los pacientes con tratamiento por uso compasivo. Se registraron variables sociodemográficas (sexo, edad y años de evolución de la EM desde el diagnóstico de la enfermedad) y variables clínicas asociadas a los efectos adversos secundarios (número de efectos adversos, sintomatología cardíaca, linfopenia y síntomas generales) a la medicación de manera retrospectiva en septiembre de 2013.

Resultados: Han participado en el estudio 14 pacientes, un 78,6% de los cuales eran mujeres con una edad mediana de 35,07 años (RIQ: 6,16), una mediana de 8 años de evolución de la

[☆] Premio SEDENE 2013 al mejor Póster.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mrobles@idibgi.org (M.Á. Robles-Sánchez).

enfermedad (RIQ: 6) y con una mediana en la Escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) de 2,25 (RIQ: 1,5). De los 14 pacientes 10 (71,4%) han presentado en algún momento efectos adversos secundarios a la administración de fingolimod. Respecto a la tipología de los efectos adversos 4 pacientes (28,6%) no han presentado ninguna sintomatología, 2 (14,3%) han presentado síntomas cardíacos, 4 (28,6%) han presentado síntomas cardíacos y generales, 2 (14,3%) síntomas cardíacos y linfopenia leve y 2 pacientes (14,3%) han presentado los 3 tipos de síntomas (cardíacos, linfopenia leve y síntomas generales). En todos los casos el bloqueo auriculoventricular (BAV) cedió de forma espontánea sin necesidad de introducir medidas adicionales como tratamiento concomitante o ingreso hospitalario para su monitorización. En ningún caso los efectos adversos requirieron retirada del tratamiento.

Conclusiones: En la muestra de pacientes estudiada en la UNIEM destaca la alta incidencia de pacientes con algún tipo de efecto adverso derivado de la administración de fingolimod. Cabe destacar que la sintomatología cardíaca es la que presenta mayor incidencia con BAV autolimitados en el tiempo y un alto número de pacientes con síntomas leves. Este conocimiento facilitará a los profesionales de enfermería la planificación de las intervenciones necesarias para apoderar al paciente en la identificación de los efectos adversos haciendo incidencia en los más prevalentes.

© 2014 Sociedad Española de Enfermería Neurológica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Multiple sclerosis;
Nursing;
Sphingosine;
Adverse effects;
Drug-related side effects;
Adverse reactions

Fingolimod. Incidence of adverse reactions in multiple sclerosis unit

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is the first cause of non-traumatic neurological disability in the young adult. Both classic immunomodulatory therapy, as well as treatments, such as fingolimod, for non-responding patients, or those with a very high disease activity, are currently approved in Spain. Patients have been treated with Fingolimod since 2012 in the Neuroimmunology and Multiple Sclerosis Unit (UNIEM) of the Hospital Universitario Dr. Josep Trueta de Girona. Due to their safety profile and presence of adverse effects (AE) it is essential that they are adequately managed, with emphasis on the first dose, which should be given under close surveillance. Thus, knowledge of the adverse reactions, as well as their efficient management is essential to improve the safety and quality of life of the patients.

Objective: To determine the incidence of adverse reactions to fingolimod in patients treated in the UNIEM.

Method: A retrospective, observational, longitudinal and descriptive study was conducted using the computerised records of patients treated with fingolimod in the UNIEM during the period 2012-2013. All patients treated with fingolimod in this period were included, with patients on compassionate use treatment being excluded. In September 2013, the sociodemographic variables (sex, age, and years of onset of the MS since the disease was diagnosed), as well as the clinical variables associated with the adverse side effects (number of adverse effects, cardiac symptoms, lymphopenia, and general symptoms) to the medication, were retrospectively recorded.

Results: A total of 14 patients were included in the study, of which 78.6% were female, with a median age of 35.07 years (IQR: 6.16). The median duration of the disease was 8 years (IQR: 6.0), and with a median of 2.25 (IQR: 1.5) on the Expanded Disability Status Scale (EDSS). Of the 14 patients, 10 (71.4%) had experienced an adverse side effect to the fingolimod treatment at some time. As regards the type of adverse effect; 4 patients (28.6%) showed no symptoms, 2 (14.3%) had cardiac and general symptoms, and 2 patients (14.3%) had presented with 3 types of symptoms (cardiac, mild lymphopenia, and general symptoms). In all cases, the atrial-ventricular block (AVB) improved spontaneously with the need for additional measures such as concomitant treatment or admission to hospital for monitoring. In no case did the adverse effects require withdrawal of the treatment.

Conclusions: There was a high incidence of any type of adverse effect arising from the administration of fingolimod. It should be pointed out that the cardiac symptoms, with self-limiting AVB and a high number of patients with mild symptoms had the highest incidence. This knowledge should help nursing professionals to plan the necessary interventions in order that patients may be able to identify adverse effects, particularly emphasising the most prevalent ones.

© 2014 Sociedad Española de Enfermería Neurológica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central de causa desconocida que se caracteriza por inflamación, desmielinización y neurodegeneración del tejido nervioso. La etiopatogénesis de la EM es desconocida pero de base inmunológica; en ella intervienen factores predisponentes genéticos que hoy en día empezamos a conocer, junto con factores ambientales como el tabaco, ciertas infecciones como el virus Epstein-Barr (VEB) y el déficit de vitamina D¹⁻³.

La EM es la enfermedad neurológica crónica más frecuente y la primera causa de discapacidad neurológica de origen no traumático en adultos jóvenes en Europa y EE. UU.¹⁻⁴. Se estima que 2,3 millones de personas tienen EM y que la prevalencia media a nivel global es de 33 casos por 100.000 habitantes (2013)⁴. España es una región de prevalencia alta de la enfermedad (> 30 casos por 100.000 habitantes)^{5,6}.

Un 85% de los pacientes presenta un curso clínico inicial caracterizado por la aparición de brotes de disfunción neurológica con recuperación total o parcial y que se repiten a lo largo del tiempo, pudiendo dejar secuelas funcionales neurológicas (forma recurrente-recidivante, en adelante EMRR). Los estudios realizados sobre la historia natural de la enfermedad (es decir, sin estar modificada por los fármacos de los que disponemos actualmente), muestran que tras unos 10-20 años de evolución un 50% de los pacientes pasa a tener un curso progresivo caracterizado por una disfunción neurológica progresiva sin exacerbaciones agudas (forma secundaria progresiva, en adelante EMSP). Un 10-15% de los pacientes presenta este curso progresivo desde el inicio de la enfermedad (forma primaria progresiva, en adelante EMPP)^{4,7}.

En el momento del diagnóstico de la enfermedad el paciente deberá incorporar un tratamiento integral para mantener su vida en condiciones aceptables de calidad de vida; dicho tratamiento requiere incorporar una serie de pautas, conductas y aprendizajes entre los que destacan las pautas nutricionales, las modificaciones higiénicas y de autocuidado, los conocimientos de la enfermedad, la rehabilitación motora y neuropsicológica, los cambios en el estilo de vida, las estrategias de afrontamiento para hacer frente a la nueva situación y la modificación de la dinámica familiar y la administración de medicación⁸.

Durante el diagnóstico de la EM los pacientes van a requerir continuas prestaciones asistenciales de equipos multidisciplinares, que respondan a las necesidades que la evolución natural de la enfermedad va generando en ellos⁹. Es dentro de este marco donde la detección, identificación y solución de las necesidades de los pacientes (físicas, psicológicas y sociales) se convierte en un requerimiento esencial para la práctica profesional, relacionándose las necesidades percibidas por el paciente con su bienestar y su calidad de vida¹⁰⁻¹³. En el contexto de enfermería especializada en EM hay que valorar la relación intensa que se establece después del diagnóstico de la enfermedad entre el paciente y el conjunto de profesionales sanitarios que lo acompañarán durante todo el proceso de la enfermedad. Los profesionales de enfermería desarrollan un papel especial en esta relación al ser los encargados de compartir el día a día con el

paciente, ayudándolo a adaptarse a la nueva situación de salud, a implementar el tratamiento y a gestionar los síntomas, ofreciendo información de alta calidad para resolver cualquier duda respecto a la enfermedad¹⁴.

Hasta hace pocos años tan solo se trataba la sintomatología de la EM. Sin embargo, la aparición de los llamados fármacos «inmunomoduladores» en la década de los 90 ha abierto el camino al tratamiento específico del ataque autoinmune, proporcionando enormes cambios en la perspectiva personal, la calidad de vida y la sintomatología de los pacientes^{15,16}. Tras la aparición de estos fármacos se han desarrollado nuevas líneas de tratamiento, como los anticuerpos monoclonales y el fingolimod, que han supuesto un nuevo paradigma en el manejo del paciente y su tratamiento^{7,15,16}.

Fingolimod es un tratamiento aprobado en España en EMRR para pacientes no respondedores a los inmunomoduladores clásicos (interferones y acetato de glatirámico) o con una alta actividad de la enfermedad^{17,18}. Debido a su perfil de seguridad y presencia de efectos adversos (EA) tales como linfopenia, bradicardia en la primera dosis o bloqueo aurículoventricular (BAV) de primer grado es imprescindible un manejo adecuado de estos, destacando el manejo de la primera dosis que debe realizarse bajo monitorización por las propias características del medicamento^{19,20}. Por todo ello el conocimiento de las reacciones adversas, así como su manejo eficaz, es imprescindible para mejorar la seguridad y la calidad de vida de los pacientes.

Por esta razón se presentan los resultados obtenidos en la Unidad de Neuroinmunología y Esclerosis Múltiple (UNIM) del Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta.

Objetivos

Determinar la incidencia de reacciones adversas a fingolimod en los pacientes atendidos en la UNIM del Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta.

Método

Estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo desarrollado a partir de los registros informatizados de los pacientes tratados con fingolimod en la UNIM durante el periodo 2012-2013. UNIM es la unidad multidisciplinar especializada de referencia en la provincia de Girona para el colectivo de pacientes con diagnóstico o sospecha clínica de enfermedades desmielinizantes y específicamente de EM.

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que recibieron tratamiento con fingolimod en la UNIM durante el periodo comprendido entre enero de 2012 y septiembre de 2013, excluyendo los pacientes con tratamiento por uso compasivo.

Se registraron variables sociodemográficas (sexo y edad) y variables clínicas asociadas a los efectos adversos secundarios a la medicación de manera retrospectiva en septiembre de 2013.

Las variables clínicas principales estudiadas son:

- Años de evolución de la EM desde el diagnóstico de la enfermedad y puntuación en la Escala expandida del estado de la discapacidad (EDSS).
- Número de efectos adversos. El número general de efectos adversos asociados al manejo de fingolimod presentado por los pacientes estudiados.
- Sintomatología cardíaca. Tipo, frecuencia y porcentaje de síntomas cardíacos y sus desfragmentados: bloqueo auriculoventricular de primer grado (BAV), arritmias.
- Linfopenias. Linfopenias totales (linfocitos < 500) y severas (linfocitos < 200).
- Síntomas generales. Síntomas gastrointestinales, cefaleas y fatiga.

La EDSS es actualmente la escala más ampliamente utilizada en todo el mundo para valorar el daño o deterioro neurológico, así como la limitación de actividad en la EM. Se basa en un sistema de puntuación de 8 sistemas funcionales (piramidal, cerebeloso, troncoencefálico, sensitivo, control de esfínteres, visual, cerebral y otras funciones) que nos indica dónde situar el grado de afectación del paciente en una escala de 20 grados de deterioro neurológico (de 0,5 a 0,5) con un recorrido entre el 0 y el 10 (siendo 0 la mínima afectación y 10 la máxima)^{21,22}.

Todas las variables analizadas se registraron en una base de datos y fueron recogidas a través de la historia clínica digital. Se analizó de manera global la presencia de toda la sintomatología durante el período completo de análisis y diferenciando para la sintomatología cardíaca 5 momentos de medición (primera dosis, al mes, 3 meses, 6 meses y 12 meses).

Las variables cuantitativas se han expresado mediante la mediana y el rango intercuartílico y las variables cualitativas mediante la frecuencia y el porcentaje.

Resultados

Han participado en el estudio 14 pacientes, un 78,6% de los cuales eran mujeres con una edad mediana de 35,1 años (RIQ: 6,2), una mediana de 8 años de evolución de la enfermedad (RIQ: 6) y con una mediana en la EDSS de 2,25 (RIQ: 1,5).

De los 14 pacientes 10 (71,4%) han presentado en efectos adversos secundarios a la administración de fingolimod. Respecto al número de síntomas presentados por paciente 2 pacientes (14,3%) presentaron un síntoma, 5 (35,7%) presentaron 2 síntomas y 3 (21,4%) presentaron más de 2 síntomas durante el período estudiado.

Respecto a la tipología de los efectos adversos 2 (14,3%) han presentado síntomas cardíacos, 4 (28,6%) han presentado síntomas cardíacos y generales, 2 (14,3%) síntomas cardíacos y linfopenia leve y 2 pacientes (14,3%) han presentado los 3 tipos de síntomas (cardíacos, linfopenia leve y síntomas generales).

Respecto a la sintomatología cardíaca a nivel global cabe destacar que 4 pacientes (28,6%) no la han padecido, 4 pacientes (28,6%) han presentado palpitaciones, un paciente (7,1%) presentó un BAV con palpitaciones, 3 (21,4%) han padecido un BAV aislado y 2 (14,3%) padecieron arritmias sinusales.

Se realizó a todos los pacientes un electrocardiograma en cada una de las visitas para detectar la posible presencia de BAV, 10 pacientes (71,4%) no lo padecieron en ninguna visita, 2 pacientes (14,3%) lo presentaron en la primera dosis de la medicación, un paciente (7,1%) lo padeció en la visita del primer mes y otro (7,1%) a los 3 meses del inicio de la medicación. En todos los casos el BAV cedió de forma espontánea sin necesidad de introducir medidas adicionales, tales como tratamiento concomitante o ingreso hospitalario para su monitorización.

Respecto a las linfopenias (alteraciones de la serie blanca de la sangre) 4 pacientes (28,6%) las padecieron de forma leve (linfocitos circulantes < 500) y ninguno de forma grave (linfocitos circulantes < 200).

Respecto a los síntomas generales 8 pacientes (57,1%) no padecieron ningún síntoma, 2 (14,3%) padecieron síntomas gastrointestinales, uno (7,1%) padeció cefalea + síntomas gastrointestinales, uno (7,1%) cefalea aislada y 2 pacientes (14,3%) padecieron fatiga.

En ningún caso los efectos adversos requirieron la retirada del tratamiento.

Discusión

En los pacientes estudiados en la UNIEM cabe destacar que la sintomatología cardíaca es la que presenta mayor incidencia, con BAV autolimitados en el tiempo y un alto número de pacientes con síntomas leves (palpitaciones) frente a los estudios previos^{19,20} que muestran una menor sintomatología. De forma paralela nuestros pacientes muestran una menor presencia de efectos adversos a nivel global, de síntomas gastrointestinales, cefaleas y linfopenias (aunque en la UNIEM no ha habido ninguna catalogada como severa) respecto a los mismos estudios.

Ninguno de los efectos adversos detectados ha presentado suficiente importancia clínica como para instaurar medidas complementarias (ingreso hospitalario, monitorización adicional o tratamiento concomitante para controlar los síntomas secundarios a la medicación), lo que hace pensar en la utilidad del fármaco como terapia alternativa a los inmunomoduladores clásicos, manteniendo un alto perfil de seguridad tal y como ya define el Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis en 2012 y otros estudios previos^{1,23}.

Respecto a los datos obtenidos en el estudio cabe destacar que el tamaño de la muestra seleccionada en la UNIEM de tan solo 14 pacientes representa una limitación importante, considerándose necesario un estudio futuro con una muestra mayor para establecer comparaciones robustas.

Conclusiones

En los pacientes estudiados en la UNIEM destaca la alta incidencia de efectos adversos de diversa tipología derivados de la administración de fingolimod, sobre todo cardíacos; pese a esto, después del período de seguimiento estudiado en el centro destacamos la seguridad y la alta tolerancia del fármaco.

El conocimiento de la incidencia de los efectos adversos, resultado de estudios como el nuestro, facilitará a los profesionales de enfermería la planificación de las intervenciones

necesarias para empoderar al paciente en la identificación de los efectos adversos, haciendo incidencia en los más prevalentes (síntomas cardíacos). Resulta imprescindible focalizar la atención de los profesionales de enfermería en la educación sanitaria relativa a la correcta detección e identificación de los síntomas secundarios a la medicación, facilitando al paciente el conocimiento de los circuitos asistenciales existentes para recibir asistencia sanitaria en caso necesario.

La instauración de una consulta de enfermería especializada en el manejo de pacientes con EM con un correcto conocimiento del manejo terapéutico del paciente, y con herramientas asistenciales suficientes, como la implementación de un plan de cuidados de enfermería que capacite al paciente y lo apodere en el automanejo de su enfermedad, resulta imprescindible para dar solución a todos los requerimientos asistenciales que se le van a generar al paciente en momento de la instauración de un nuevo tratamiento, en este caso fingolimod.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis. Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012.
- Bermejo P, Blasco M, Sanchez A, Garcia A. Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central. Concepto, clasificación y epidemiología. *Medicine* (Baltimore). 2010;10(75):5065-8.
- Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review. *Neurology* [Internet]. 2008 Jul 8 [citado 4 Sep 2014];71(2):129-35. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18606967>
- Multiple Sclerosis International, Federation., Atlas of MS 2013: Mapping multiple sclerosis around the world. London: Summers Editorial & Design; 2013.
- De Sa J. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España y Portugal. *Rev Neurol*. 2010;51(7):387-92.
- Otero S, Batlle J, Bonaventura I, Brieva L, Bufill E, Cano A, et al. Situación epidemiológica actual de la esclerosis múltiple: pertinencia y puesta en marcha de un registro poblacional de nuevos casos en Cataluña. *Rev Neurol*. 2010;50:623-33.
- Suñer R. Tratado de enfermería neurológica: la persona, la enfermedad y los cuidados. 3.ª ed Barcelona: Elsevier; 2013.
- Martinez C. Manejo del paciente crónico en esclerosis múltiple: el comportamiento humano ante la enfermedad. Madrid: IMC; 2013.
- Harto-Castaño A. Programa de entrenamiento a pacientes con esclerosis múltiple al inicio del tratamiento con inmunomoduladores. *Enferm Clin*. 2007;17(5):267-71.
- MacLurg K, Reilly P, Hawkins S, Gray O, Evason E, Whittington D. A primary care-based needs assessment of people with multiple sclerosis. *Br J Gen Pract*. 2005;55(514):378-83.
- White CP, White M, Russell CS. Multiple sclerosis patients talking with healthcare providers about emotions. *J Neurosci Nurs*. [Internet]. 2007 Apr [citado 4 Sep 2014];39(2):89-101. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17477223>
- Forbes A, While A, Taylor M. What people with multiple sclerosis perceive to be important to meeting their needs. *J Adv Nurs*. [Internet]. 2007 Apr [citado 4 Sep 2014];58(1):11-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17394612>
- McCabe MP, Roberts C, Firth L. Satisfaction with services among people with progressive neurological illnesses and their carers in Australia. *Nurs Health Sci*. [Internet]. 2008 Sep [citado 4 Sep 2014];10(3):209-15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18786063>
- Harris C, Halper J, Kenedi P, McEwan L, Ross A, Namey M. Moving forward: Adherence to therapy and the role of nursing in Multiple Sclerosis [Internet]. International Organization of Multiple Sclerosis Nurses; 2013 [citado 4 Sep 2014]. Disponible en: <http://www.iomsn.org/images/pdf/Monograph-MovingForward-SinglePage.pdf>
- Sanchez O, Ubilla E. Curso de esclerosis múltiple para enfermería. 1.ª ed Barcelona: Sedene; 2012.
- Moreira M, Tilbery C, Lana M, Mendes M, Kaimen D, Callegaro D. Aspectos históricos de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2002;34:378-83.
- Direcció General de Regulació, Planificació i Recursos Sanitaris. Consell Assessor sobre el tractament farmacològic de l'Esclerosi Múltiple. Informe d'activitat: any 2011. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Servei de Planificació Farmacèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris. [Internet]. 2012 [citado 4 Sep 2014]. Disponible en: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Desenvolupament_professional/Grups_de_treball/Consells_assessors_sobre_lus_racional_dels_medicaments/Consell_assessor_sobre_el_tractament_farmacologic_de_lesclerosi_multiple/documents/arxiu/info11emult.pdf
- Direcció General de Regulació, Planificació i Recursos Sanitaris. Criteris d'indicació en el tractament de l'Esclerosi Múltiple. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Salut; [Internet]. 2012 Jul [citado 4 Sep 2014]. Disponible en: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Desenvolupament_professional/Grups_de_treball/Consells_assessors_sobre_lus_racional_dels_medicaments/Consell_assessor_sobre_el_tractament_farmacologic_de_lesclerosi_multiple/pdf/criterinem2004.pdf
- Mehling M, Kappos L, Derfuss T. Fingolimod for multiple sclerosis: mechanism of action, clinical outcomes, and future directions. *Curr Neurol Neurosci Rep*. [Internet]. 2011 Oct [citado 4 Sep 2014];11:492-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21789537>
- Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. [Internet]. 2014 Jun [citado 4 Sep 2014];13(6):545-56. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24685276>
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
- Delgado-Mendilivar JM, Cadenas-Díaz JC, Fernández-Torrico JM, Navarro-Masarell G, Izquierdo G. A study of the quality of life in cases of multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2005;41(5):257-62.
- Rodíguez Y, Garrido C, Macías E, Martínez M, Martínez I, Cabezas MB, et al. Nuestra experiencia con fingolimod. *Rev Cient Soc Esp Enferm Neurol*. [Internet]. 2014 Jul [citado 4 Sep 2014];39(1):22-28. Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S2013524614000051/1-s2.0-S2013524614000051-main.pdf?_tid=91513f68-1ea8-11e4-ab35-00000a0f02&acdnat=1407467187-60414308dc870599e2373bb6c2cf87d2