



**Universitat**  
de les Illes Balears

## **TRABAJO DE FIN DE GRADO**

# **MIELOSUPRESUPRESIÓN Y VACUNACIÓN ANTIGRIPAL EN PACIENTE CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN TRATAMIENTO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**Andrés de la Peña Vicens**

**Grado en Medicina**

**Facultad de Medicina**

**Año Académico 2022-23**

# **MIELOSUPRESUPRESIÓN Y VACUNACIÓN ANTIGRIPAL EN PACIENTE CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN TRATAMIENTO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**Andrés de la Peña Vicens**

**Trabajo de Fin de Grado**

**Facultad de Medicina**

**Universitat de les Illes Balears**

**Año Académico 2022-23**

Palabras clave del trabajo:

“multiple sclerosis”, “myelodysplastic syndrome”, “hematologic diseases”

*Nombre del Tutor: Juan Rodríguez García/Medicina Preventiva y Salud Pública.*

Se autoriza a la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

Autor/a		Tutor/a	
Sí	No	Sí	No
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Resumen

Dado que los tratamientos de la esclerosis múltiple pueden suprimir el sistema inmunitario, ya sea bloqueando su mecanismo de acción o por complicaciones en el sistema hematopoyético, se ha realizado una revisión sistemática de la literatura para conocer el riesgo de síndrome mielodisplásico y otros efectos adversos hematológicos en pacientes con esclerosis múltiple con tratamiento modificador de la enfermedad. También, se ha investigado el riesgo de infección e infección grave en estos pacientes. Debido a que la gripe es muy prevalente en nuestro medio, se ha intentado conocer si la vacuna contra la gripe es eficaz en estos pacientes. Para ello, se ha realizado una revisión sistemática en PubMed, Trip Database, Cochrane y LILACS. Para cada pregunta se ha hecho su búsqueda correspondiente. A su vez, también se ha buscado en FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de las sospechas de las Reacciones Adversas) y Vigibase, dos bases de reacciones adversas medicamentosas (RAM), para obtener datos de efectos adversos del alemtuzumab por ser un TME con complicaciones autoinmunes que pueden derivar en efecto adverso hematológico.

## Índice

1.	Introducción.....	5
2.	Metodología .....	5
3.	Resultados.....	6
3.1	¿Cuál es el riesgo de síndrome mielodisplásico en pacientes con EM que reciben TME? .....	6
3.2	¿Cuál es el riesgo de un evento adverso hematológico en pacientes con EM que reciben TME? .....	7
3.3	¿Cuál es el riesgo de infección e infección grave en pacientes con EM que reciben TME? .....	9
3.4	¿Cuál es la eficacia de la vacuna de la gripe en pacientes con EM que reciben TME? .....	9
4.	Discusión y conclusiones .....	10
4.1	¿Cuál es el riesgo de síndrome mielodisplásico en pacientes con EM que reciben TME? .....	10
4.2	¿Cuál es el riesgo de un evento adverso hematológico en pacientes con EM que reciben TME? .....	10
4.3	¿Cuál es el riesgo de infección e infección grave en pacientes con EM que reciben TME? .....	11
4.4	¿Cuál es la eficacia de la vacuna de la gripe en pacientes con EM que reciben TME? .....	11
4.5	Posibles limitaciones y fortalezas del estudio .....	12
4.6	Consejos para investigaciones futuras .....	12
4.7	Conclusiones y recomendaciones .....	12
5.	Referencias .....	13
6.	Anexos.....	19

## 1. Introducción

Los pacientes que padecen esclerosis múltiple (EM) reciben una serie de fármacos que evitan las recaídas que se conocen como tratamientos modificadores de enfermedad (TME). Éstos al actuar sobre el sistema inmune, pueden suprimirlo, aumentando así el riesgo de infección. La exposición a los TME de segunda generación aumenta el riesgo de infecciones en un 47% (1). Una cohorte sueca, observó que los pacientes con EM tienen mayor riesgo de infecciones que cursan con ingreso hospitalario, respecto a la población general (2). En concreto, respecto a la gripe, los pacientes con EM tienen un riesgo tres veces superior de hospitalización en la primera semana tras el diagnóstico de gripe. (3). Este riesgo no solo es producido por la inmunosupresión es sí, sino por efectos adversos hematológicos como los síndromes mielodisplásicos (SMD) que pueden causar los TME como el alemtuzumab (4). Para evitar las infecciones, y en concreto la infección por virus de la gripe y sus complicaciones, una medida preventiva es la vacunación. Respecto a la vacunación antigripal, la Sociedad Española de Neurología recomienda una sola dosis anual en temporada gripal (octubre-marzo) de la vacuna tetravalente y de la adyuvada a personas con EM con 65 años o más (5). Para la temporada 2022/2023, el Ministerio de Sanidad recomendó la vacuna tetravalente a las personas de alto riesgo de menos de 65 años que podrían afectarse por las complicaciones derivadas de la gripe. Entre estos últimos, se encuentran las personas que han recibido inmunosupresión por fármacos, como es el caso de los pacientes con EM (6). A su vez, la vacunación anual de gripe se considera segura para los pacientes con EM, si bien es cierto que la eficacia se puede reducir cuando es administrada en el curso de tratamiento inmunosupresor (7). A pesar de esto, la cobertura vacunal sigue siendo baja (8). El rechazo a la vacunación antigripal anual en pacientes con EM está en torno a un 10-20% y la principal causa es la percepción de una baja necesidad y falta de promoción por los profesionales sanitarios (9).

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura existente en los principales repositorios bibliográficos y bases de datos de farmacovigilancia (nacionales e internacionales) para intentar estimar cuál es el riesgo de ocasionar un SMD u otro efecto adverso hematológico en un paciente con EM en TME, en concreto con el alemtuzumab. Asimismo, debido a la inmunosupresión que causan estos fármacos, se ha investigado cuál es el riesgo de infección e infección grave estimando el riesgo de ingreso hospitalario y si la vacunación de la gripe es eficaz a la hora de prevenir la infección en estos pacientes.

## 2. Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática para intentar responder 4 preguntas:

1. ¿Cuál es el riesgo de síndrome mielodisplásico en pacientes con EM que reciben TME?
2. ¿Cuál es el riesgo de un evento adverso hematológico en pacientes con EM que reciben TME?
3. ¿Cuál es el riesgo de infección e infección grave en pacientes con EM que reciben TME?

#### 4. ¿Cuál es la eficacia de la vacuna de la gripe en pacientes con EM que reciben TME?

Se ha realizado la revisión sistemática en los repositorios PubMed, Trip Database, Cochrane y LILACS. También, para obtener información del alemtuzumab, se ha accedido a dos bases de farmacovigilancia: FEDRA, perteneciente a la Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y Vigibase, perteneciente a la Organización Mundial de la Salud (OMS). A estos repositorios se ha accedido entre enero y mayo de 2023. Para cada pregunta se ha realizado la búsqueda con sus descriptores correspondientes en cada repositorio. Los descriptores de cada pregunta, así como el algoritmo de búsqueda se muestran en las TABLAS 4-7 en Anexos. Los artículos que contienen más de un estudio se han considerado estudios diferentes. Se han incluido estudios en español e inglés donde la población estaba formada por pacientes con EM, o sus formas remitente-recurrente (EMRR), primaria progresiva (EMPP) y secundaria progresiva (EMSP). Asimismo, se han incluido estudios descriptivos, observacionales analíticos, series de casos, ensayos clínicos e informes de farmacovigilancia. Los artículos de revisión como revisiones, revisiones sistemáticas y metaanálisis no se han incluido. Respecto a los estudios que versan sobre la eficacia de la vacuna de la gripe, se han excluido estudios analíticos donde en la variable resultado no se define incidencia de gripe, de infección o síntomas gripales. La revisión se ha realizado por una sola persona y se han utilizado los gestores bibliográficos Zotero y EndNote Online. Los resultados obtenidos se muestran en tablas realizadas para cada pregunta en las TABLAS 8-11 en Anexos. A su vez, estos resultados se han sintetizado de forma narrativa en el apartado Resultados.

### 3. Resultados

En total, se han obtenido 197 estudios en PubMed, Trip Database, Cochrane, LILACS, FEDRA y Vigibase. Leyendo el título se han descartado 90 estudios, leyendo el resumen 31, leyendo los resultados 24, se han descartado 8 estudios por ser artículos de revisión, los cuales no figuran en los criterios de inclusión, 2 por estar en otro idioma y 1 por encontrarse repetido dejando un total de 41 estudios seleccionados. De los estudios descartados por los resultados, 13 no guardaban relación con la pregunta de investigación y 11 cumplían criterios de exclusión. Dado que algunos artículos incluían más de un estudio, finalmente hay un total de 42 estudios. De estos estudios, hay 4 series de casos, 13 estudios de cohortes, 16 ensayos clínicos, 7 estudios descriptivos, y 2 informes de RAM recogidas de 2 bases de datos diferentes. De éstos, 30 son de PubMed, 10 son de Trip Database, 1 de FEDRA y 1 de Vigibase. El proceso de búsqueda y selección de estudios se muestra en las FIGURAS 1-5 en Anexos.

#### 3.1 ¿Cuál es el riesgo de síndrome mielodisplásico en pacientes con EM que reciben TME?

Se han obtenido 10 estudios, 3 en PubMed y 7 en Trip Database. De estos últimos, 7 se han descartado leyendo el título y 3 se han seleccionado, siendo todos de PubMed. Hay 2 casos clínicos y 1 estudio de cohortes. Los estudios incluidos en el trabajo se muestran en la TABLA 8 en Anexos.

Respecto a los dos casos clínicos, el primero consiste en una paciente con EMRR tratada con azatioprina durante 4 años, que se cambia a interferón-beta (IFN $\beta$ ) durante 5 años, y desarrolla un SMD 5q- que posteriormente se transforma en una leucemia mieloide aguda (LMA), la cual se trata con quimioterapia y trasplante de médula. La paciente fallece por sepsis 10 semanas después del trasplante. La azatioprina se considera la causante del SMD y se hipotetiza que el IFN $\beta$  puede estar relacionado con la progresión del SMD a LMA (10). El segundo consiste en una mujer con EMRR que partiendo de un hemograma normal y tras dos ciclos de alemtuzumab, presenta una pancitopenia un mes después del último ciclo. Tras dos biopsias de médula ósea, se le diagnostica de un SMD con displasia multilínea. La paciente se encuentra a la espera de un trasplante de médula, aunque el riesgo de mortalidad y evolución a LMA se considera elevado (4). Por último, en el estudio de cohortes se investiga de manera retrospectiva si la azatioprina favorece la aparición de SMD u otras neoplasias. De los 81 pacientes que reciben azatioprina, se observa que solo 1 paciente con EMRR desarrolla un SMD y otros 2 desarrollan tumores sólidos (11).

### 3.2 ¿Cuál es el riesgo de un evento adverso hematológico en pacientes con EM que reciben TME?

Se han obtenido 64 estudios, 18 de PubMed, 44 de Trip Database, 1 de FEDRA y 1 de Vigibase. Se han descartado 18 leyendo el título, 7 leyendo el resumen, 2 por ser artículos de revisión, los cuales no figuran en los criterios de inclusión y 13 al leer los resultados de cada estudio y observar que no guardaban relación con la pregunta de investigación. Como algunos artículos tenían más de un estudio, se ha añadido 1 más que era el único que cumplía criterios de inclusión. Finalmente hay un total de 25 estudios, 13 de PubMed, 10 de Trip Database, 1 de FEDRA, 1 de Vigibase. Hay 13 ensayos clínicos, 6 estudios descriptivos, 2 estudios de cohortes, 2 series de casos, y 2 informes de RAM recogidas de 2 bases de datos diferentes. Los estudios incluidos en el trabajo se muestran en la TABLA 9 en Anexos.

Respecto a los ensayos clínicos, en dos de ellos se extraen datos del ensayo en fase 2 CAMMS223, de los ensayos fase 3 CARE-MS I y II y del estudio de extensión CAMS03409. En ambos se busca observar la incidencia de púrpura trombocitopénica inmune (PTI) por alemtuzumab y ésta se encuentra entorno al 2-3% (12, 13). En otro estudio también se extraen datos de los ensayos CARE-MS I y II y se observa la aparición de neutropenia por alemtuzumab donde un 8.9-14.4% la desarrollan, pero ésta se considera leve en la mayoría de casos (14). También se extraen datos de la fase 3 del ensayo TOWER para valorar la eficacia y seguridad de la teriflunomida donde se comparan diferentes dosis crecientes de éste con placebo y un 7.6% de los que reciben este fármaco desarrollan linfopenia (15). Por otra parte, una simulación de un ensayo con una población virtual sacada del estudio CLARITY valora si se debe postponer el uso de la cladribina en el segundo año por linfopenia asociada y se observa que un 92% de los pacientes no lo deben posponer (16). El resto de los ensayos han sido extraídos de ClinicalTrials.gov (17) accediendo a través de Trip Database. En estos, se compara TME o placebo con diversos fármacos como el natalizumab, acetato de glatiramero (GA), cladribina, IFN $\beta$  y otros no tan conocidos, como el ATX-MS-1467, ataticcept, ofatumumab y ocrelizumab, para valorar eficacia, seguridad y tolerabilidad y se

muestran los efectos adversos producidos en pacientes con EM como anemia, linfopenia, leucopenia, neutropenia, entre otros (18-25).

Con relación a los estudios descriptivos, dos de ellos describen los cambios en la población de linfocitos T y NK en pacientes que reciben dimetilfumurato (DMF) y fingolimod respectivamente (26, 27). Por otro lado, otro estudio valora los cambios en la microbiota por el DMF e hipotetiza que la linfopenia inducida por este fármaco puede deberse a la ausencia o presencia de distintas cepas (28). Una cohorte de 856 pacientes que reciben fingolimod sugiere que las pacientes con un IMC < 18.5 kg/m<sup>2</sup> pueden tener mayor riesgo de linfopenia (29). Un estudio describe los cambios en los niveles de IgG y las infecciones en una cohorte de pacientes que reciben rituximab “off-label”. Tanto las infecciones como los niveles de IgG inferiores a la normalidad se encuentran aproximadamente en 70% de los pacientes (30). En el último, se investigan los cambios en el hemograma en pacientes que reciben natalizumab durante 18 meses. La concentración de leucocitos, eosinófilos y linfocitos se eleva a partir del primer mes para continuar estable durante el resto del estudio, mientras que la concentración de monocitos lo hace progresivamente durante todo el estudio. No se describe la presencia de citopenias, SMD ni LMA (31).

En el primer estudio de cohortes, se compara la linfopenia inducida en un grupo que recibe DMF y fingolimod. Se obtiene una incidencia del 92% en grupo que recibe fingolimod y del 16% en el grupo que recibe DMF a los 6 meses (32). En el segundo, se investiga la asociación del natalizumab con la eosinofilia y si ésta es sintomática. El único caso sintomático asociado a este fármaco ocurre en una paciente que desarrolla una “eosinofilia pulmonar asociada a natalizumab” (33). En otro caso clínico, se presenta a un varón que tras más de 16 años recibiendo IFN $\beta$  desarrolla un síndrome hemolítico atípico (SHUa) que se trata con 9 ciclos de plasmaféresis y eculizumab (34).

Respecto a las bases de farmacovigilancia, en FEDRA a nivel nacional, se han reportado un total de 424 RAM de las que un 82% ocurren en adultos y un 60.85% en mujeres. La mayoría de RAM se concentran entre 2015 y 2020. De todos estos casos, se encuentran 92 casos de infecciones e infestaciones y otros 92 casos de trastornos de la sangre y del sistema linfático. De éstos, se consideran graves 82 de los primeros y 81 de los segundos. La última actualización disponible es del 28/2/2023 (35). Respecto a estas RAM hematológicas, se describen los casos más relevantes en la TABLA 2 en Anexos. Por otro lado, a nivel mundial según Vigibase, se han reportado un total de 21727 efectos adversos donde 3047 (5%) son hematológicos, 7481 (11%) son infecciosos y 1168 (2%) son neoplásicos. De estos últimos, se han reportado 27 casos de síndrome mielodisplásico, 38 de leucemia mieloide aguda y unos 23 de leucemia linfocítica crónica. Al igual que FEDRA, de todos los efectos adversos reportados, un 60% ocurren en mujeres, la mayoría de los casos ocurren en adultos y se reportan entre 2015 y 2020. Respecto a la distribución geográfica, un 59% ocurre en Europa y un 37 % en América. La última actualización de estos datos es el 14/4/2023 (36). Respecto a estas RAM hematológicas, se describen los casos más relevantes en la TABLA 3 en Anexos.

### 3.3 ¿Cuál es el riesgo de infección e infección grave en pacientes con EM que reciben TME?

Se han obtenido 65 estudios, 62 de PubMed, 2 de Trip Database y 1 de Cochrane. Se han descartado 43 leyendo el título, 5 leyendo el resumen, otros 5 por ser artículos de revisión, los cuales no figuran en los criterios de inclusión, 2 estaban en un idioma diferente del español o inglés y 1 se encontraba repetido, dejando un total de 9 estudios. De éstos, 9 son de PubMed. Hay 8 estudios de cohortes, 1 estudio descriptivo. Los estudios incluidos en el trabajo se muestran en la TABLA 10 en Anexos.

En dos estudios de cohortes se observa que la exposición a TME de 2ª generación aumenta el riesgo de infección e infección grave. En el primero, se observa que la exposición a TME de segunda generación aumenta el riesgo de infección en un 47%, y en el caso del natalizumab, un 59% (1). En el segundo, se observa que el riesgo de infección grave también se incrementa con el uso de estos fármacos y aún más con el rituximab “off-label” donde tienen el doble de riesgo respecto a la población general (37). En otro estudio de cohortes con rituximab con 907 pacientes con EM, se observa infección en un 7.7% e infección grave en un 6.3 % de éstos (38). En un estudio de cohortes se observa asociación positiva entre tener EM e ingresos hospitalarios, mortalidad global y mortalidad a partir de 30 días de ingreso por infecciones respecto a la población general. En concreto, tienen un riesgo 4 veces superior (2). En otros dos estudios con el mismo diseño, se observa que los pacientes con EM tienen el doble de riesgo de ser hospitalizados respecto al grupo control (39, 40). Respecto al riesgo de hospitalización por gripe, en un estudio se observa que en pacientes con EM es el triple respecto a la población general. Asimismo, se analiza el tiempo que se necesita en tener un ingreso agudo que requiera hospitalización después de un diagnóstico de gripe y después la vacunación de ésta. El tiempo de ingreso después de infectarse del virus ocurre predominantemente el mismo día. No se observa asociación entre el riesgo de hospitalización y la vacunación de la gripe en pacientes con EM (3). Por otro lado, en un estudio de cohortes se estudia la incidencia de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) por el virus JC y se hallan 2.1 casos por 1000 pacientes (41). Por último, en el estudio descriptivo se recogen los ingresos hospitalarios de pacientes con EM entre 2004 y 2014 y de éstos, un 11.8% se relacionan con infección (42).

### 3.4 ¿Cuál es la eficacia de la vacuna de la gripe en pacientes con EM que reciben TME?

Se han obtenido 58 estudios, 50 PubMed y 8 de Trip Database. De éstos, 22 se han descartado leyendo el título, 19 leyendo el resumen, 1 por ser un artículo de revisión, el cual no figura en los criterios de inclusión y 11 leyendo los resultados, los cuales cumplían criterios de exclusión, dejando un total de 5 estudios de PubMed. Hay 2 estudios de cohortes y 3 ensayos clínicos. Los estudios incluidos en el trabajo se muestran en la TABLA 11 en Anexos.

En los dos estudios de cohortes se investiga si el tratamiento con fingolimod, en el primero, o IFN $\beta$ , en el segundo, influye en la respuesta inmune adaptativa de la vacuna antigripal. A su vez estos estudios recogen la incidencia de síntomas gripales. Se observa que ni el fingolimod ni el IFN $\beta$  alteran la respuesta inmune adaptativa de la vacuna. La incidencia de síntomas gripales es del 11% en el grupo control del primer estudio, del 14% en el grupo que recibe fingolimod y del 12% tanto en el grupo que recibe IFN $\beta$  como en el grupo control del segundo estudio (43, 44). Por otro lado, en dos ensayos clínicos, ambos realizados en 1997, se compara la vacuna trivalente de la gripe con placebo y se miden los síntomas gripales en el primero y la incidencia de gripe en el segundo. En el primer estudio, un 18% de los pacientes que reciben la vacuna presentan síntomas gripales, respecto a un 11% de los que reciben placebo. En el segundo estudio, la incidencia de gripe también es superior en el grupo que recibe la vacuna, donde la presenta un 14% respecto a un 5 % del grupo que recibe placebo. Ninguno de los estudios demuestra la eficacia de la vacuna (45, 46). Por último, en un ensayo donde se analizan las respuestas humorales a la vacuna trivalente en un grupo de 12 pacientes con EM y un grupo control de 28 pacientes, se observa que la respuesta está mantenida en ambos grupos. A su vez, se observa que 6 pacientes y 4 controles presentan infecciones del tracto respiratorio superior (47).

## 4. Discusión y conclusiones

### 4.1 ¿Cuál es el riesgo de síndrome mielodisplásico en pacientes con EM que reciben TME?

Con el reporte de un caso más el estudio de cohortes, se han encontrado un total de dos casos de SMD asociado a la azatioprina (10, 11). Este efecto no figura en su ficha técnica (IMUREL<sup>®</sup>) que ofrece la AEMPS, si bien es cierto que alertan sobre la carcinogenicidad y trastornos linfoproliferativos como posible efecto adverso (48). Estos efectos tampoco figuran en la ficha técnica del alemtuzumab (LEMTRADA<sup>®</sup>) (49). Estos últimos pueden observarse en la TABLA 1 en Anexos, la cual recoge efectos adversos hematológicos autoinmunes, otros efectos adversos autoinmunes, así como otro tipo de efectos. A su vez, en el documento de la AEMPS en que se alerta sobre las restricciones de uso del alemtuzumab por motivos de seguridad, se recomienda vigilar función hepática, enfermedad cardiovascular y linfohistiocitosis hemofagocítica (50). Por otro lado, en las bases de farmacovigilancia se han reportado 1 caso en FEDRA y 24 casos en Vigibase de SMD por alemtuzumab. Cabe destacar que los resultados obtenidos de ambas bases pueden ser simplemente sospechas de RAM notificadas tanto por el personal sanitario como por los pacientes (35, 36). Sería interesante que se informase de estos efectos, debido a sus complicaciones potencialmente mortales.

### 4.2 ¿Cuál es el riesgo de un evento adverso hematológico en pacientes con EM que reciben TME?

Respecto a la incidencia de PTI por alemtuzumab, en dos revisiones sobre su seguridad se muestran unos valores similares a los obtenidos en este estudio. Seguramente se deba a que estas revisiones recogen los mismos ensayos de desarrollo del fármaco, de

los que extraen información los obtenidos en este estudio (51, 52). Por otro lado, en el que se estima la incidencia de neutropenia por el mismo fármaco, se observa que está es grave en un 0.6-1.5% (14). Acerca de las complicaciones de estos efectos adversos, en una revisión sistemática de informes de farmacovigilancia, que recoge complicaciones mortales por alemtuzumab, se describe un shock séptico por *Staphylococcus aureus* en contexto de una neutropenia y una hemorragia cerebral a causa de una trombocitopenia autoinmune (53). En relación con los casos de eosinofilia sintomática por natalizumab, en la literatura se recogen 4 casos más donde los pacientes presentan neumonía, fascitis y dermatitis (33). A su vez, se obtienen 24 pacientes con EM que desarrollan microangiopatía trombótica con daño renal asociado por IFN $\beta$  donde 6 debutan con SHUa al realizar una revisión sistemática de la literatura (34).

#### 4.3 ¿Cuál es el riesgo de infección e infección grave en pacientes con EM que reciben TME?

Respecto a estudios que evalúen el uso de rituximab y el riesgo de infección, una revisión de Cochrane compara los resultados del uso de este fármaco, tanto de primera elección como cuando se cambia otro fármaco por rituximab, con placebo u otros TME. En uno de los análisis realizados donde se seleccionan 7 estudios no randomizados con un total de 16137 pacientes, se compara el cambio a rituximab con otros TME y el riesgo de infección en pacientes con EMRR. El rituximab presenta mayor riesgo de infección que el IFN $\beta$ , GA y natalizumab, aunque presenta un efecto protector respecto al ocrelizumab. No se hallan diferencias cuando se compara con el fingolimod. En el resto de los análisis de la revisión sistemática donde el resultado es infección tampoco se encuentran diferencias (54). En un metaanálisis de 12 ensayos clínicos aleatorizados con una muestra de 8848 pacientes para observar si el fingolimod aumenta el riesgo de infección, se observa que lo aumenta en un 14% respecto al grupo control. En concreto, lo aumenta en un 16% si se trata de una infección general, y en un 49% si se trata de una infección grave (55). Acerca de los estudios que versan sobre la incidencia de LMP por natalizumab, dos revisiones recogen una incidencia similar a la obtenida en este estudio, llegando incluso al 1% si se ha recibido 24 dosis mensuales (56, 57). Por otro lado, en una revisión sistemática de la literatura que compara el uso del natalizumab con otros fármacos para valorar efectividad y seguridad, se obtiene una incidencia de infecciones del 4%, donde 35 pacientes presentan LMP en el grupo que recibe el fármaco y un caso mortal se asocia claramente a LMP (58). Cabe destacar que este evento ya lo informan la ficha técnica del fármaco (59) y la alerta del fármaco de la AEMPS donde se recomienda informar al paciente sobre este efecto y la vigilancia estrecha mediante serologías y pruebas de imagen (60).

#### 4.4 ¿Cuál es la eficacia de la vacuna de la gripe en pacientes con EM que reciben TME?

En una revisión realizada para observar los efectos del TME sobre la vacunación de la gripe, se observó que no había interacciones con la eficacia de la vacuna en la mayoría

de TME, a excepción de la mitoxantrona y el acetato de glatiramero. Esta revisión incluye todos los artículos que han sido seleccionados en esta revisión sistemática, por lo tanto, se pueden sacar las mismas conclusiones (61). Por ello, se observa que el TME no altera la respuesta inmune de la vacuna antigripal y si bien es cierto que los pacientes pueden obtener títulos de anticuerpos protectores frente a la gripe, no se ha hallado suficiente evidencia de que ésta realmente prevenga la infección de la gripe (43-47, 61).

#### 4.5 Posibles limitaciones y fortalezas del estudio

En esta revisión se han obtenido resultados muy heterogéneos, debido a que se han incluido estudios muy diversos que van desde series de casos hasta ensayos clínicos. A su vez, no se ha valorado la calidad de éstos. Debido a esta falta de estudios homogéneos, no se ha podido realizar técnicas analíticas como un metaanálisis. A la hora de evaluar la eficacia de la vacuna de la gripe en los estudios seleccionados, no se ha hallado un agente etiológico, sino que se han valorado cuadros sindrómicos. En las bases de farmacovigilancia, se podrían haber revisado otro TME para obtener más información. Asimismo, no se ha establecido un criterio sistemático para seleccionar información de estas bases y mostrarlas en nuestros resultados, sino que se ha seleccionado la que se ha considerado más relevante de una manera subjetiva al no poder mostrarlos todos por limitaciones técnicas. En cuanto a las fortalezas de nuestro estudio, se han utilizado bases de farmacovigilancia, las cuales no suelen encontrarse en la mayoría de revisiones sistemáticas. Por otra parte, en nuestra revisión se ha accedido a LILACS, la cual contiene muchos estudios en español que no suelen encontrarse en repositorios más conocidos como PubMed.

#### 4.6 Consejos para investigaciones futuras

Debido a que muchos de los efectos adversos hematológicos se detectan a través de sistemas de farmacovigilancia que son sistemas de declaración pasivos y además no pueden establecer causalidad, se deberían promover ensayos clínicos aleatorizados con gran tamaño muestral o estudios observacionales bien ajustados para observar la incidencia de efectos adversos hematológicos en los pacientes con EM que reciben TME. Por otro lado, dado que la mayoría de estudios que valoran la eficacia de la vacuna en pacientes con EM se centran más en aspectos inmunológicos o de seguridad, se requieren estudios que además de medir parámetros inmunológicos, midan parámetros clínicos de efectividad como tasa de infecciones, complicaciones, o ingresos hospitalarios.

#### 4.7 Conclusiones y recomendaciones

El SMD es un efecto potencialmente mortal, que debería tenerse en cuenta. En el caso del alemtuzumab, se han reportado un número de casos considerables tanto a nivel nacional como mundial, que se deberían tener en cuenta. Por ello, el Ministerio de Sanidad debería alertar sobre este posible efecto en este fármaco. Los efectos adversos hematológicos del TME no se reducen al SMD sino a muchos otros como PTI,

SHU atípico, neutropenia, linfopenia, etc. Si bien es cierto, que la gran mayoría son leves, algunos pueden tener complicaciones graves, incluso mortales. Por consiguiente, todas estas RAM deben notificarse a cualquier servicio de farmacovigilancia. Los pacientes con EM tienen mayor riesgo de infección e infección grave que la población general, es por ello que debe promoverse la vacunación como medida preventiva. Se deben realizar ensayos clínicos de la vacuna de la gripe en pacientes con EM que midan tanto variables clínicas como inmunológicas, ya que la eficacia de la vacunación antigripal para prevenir gripe o síndrome gripal no ha sido demostrada en estos pacientes.

## 5. Referencias

1. Wijnands JMA, Zhu F, Kingwell E, Fisk JD, Evans C, Marrie RA, et al. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis and infection risk: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(10):1050-6.
2. Montgomery S, Hillert J, Bahmanyar S. Hospital admission due to infections in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol*. 2013;20(8):1153-60.
3. Ghaderi S, Berg-Hansen P, Bakken IJ, Magnus P, Trogstad L, Håberg SE. Hospitalization following influenza infection and pandemic vaccination in multiple sclerosis patients: a nationwide population-based registry study from Norway. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(4):355-62.
4. Kim JH, Park S, Kim W. Myelodysplastic syndrome in an alemtuzumab-treated multiple sclerosis patient. *Neurol Sci*. 2022;43(9):5651-3
5. Otero-Romero S, Rodríguez-García J, Vilella A, Ara JR, Brieva L, Calles C, et al. Recomendaciones para la vacunación en pacientes con esclerosis múltiple candidatos a terapias inmunosupresoras: documento de consenso español. *Neurología*. 2021 Jan 1;36(1):50-60.
6. RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN FRENTE A LA GRIPE Temporada 2022-2023 [Internet]. [cited 2023 Apr 21]. Available from: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Recomendaciones\\_vacunacion\\_gripe.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe.pdf)
7. Nesbitt C, Rath L, Zhong M, Cheng AC, Butzkueven H, Wesselingh R, et al. Vaccinations in patients with multiple sclerosis: review and recommendations. *Med J Aust*. 2021;214(8):350-4.e1.
8. Marrie RA, Walld R, Bolton JM, Sareen J, Patten SB, Singer A, et al. Uptake of influenza vaccination among persons with inflammatory bowel disease, multiple sclerosis or rheumatoid arthritis: a population-based matched cohort study. *CMAJ Open*. 2021;9(2):E510-E21.
9. Yap SM, Al Hinai M, Gaughan M, Callanan I, Kearney H, Tubridy N, et al. Vaccine hesitancy among people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;56:103236.
10. Then Bergh F, Niklas A, Strauss A, von Ahsen N, Niederwieser D, Schwarz J, et al. Rapid progression of Myelodysplastic syndrome to acute myeloid leukemia on sequential azathioprine, IFN-beta and copolymer-1 in a patient with multiple sclerosis. *Acta Haematol*. 2006;116(3):207-10.

11. Putzki N, Knipp S, Ramczykowski T, Vago S, Germing U, Diener HC, et al. Secondary myelodysplastic syndrome following long-term treatment with azathioprine in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006;12(3):363-6.
12. Cuker A, Coles AJ, Sullivan H, Fox E, Goldberg M, Oyuela P, et al. A distinctive form of immune thrombocytopenia in a phase 2 study of alemtuzumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Blood*. 2011;118(24):6299-305.
13. Cuker A, Bass AD, Nadj C, Agius MA, Steingo B, Selmaj KW, et al. Immune thrombocytopenia in alemtuzumab-treated MS patients: Incidence, detection, and management. *Mult Scler*. 2020;26(1):48-56.
14. Baker D, Giovannoni G, Schmierer K. Marked neutropenia: Significant but rare in people with multiple sclerosis after alemtuzumab treatment. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;18:181-3.
15. Miller AE, Olsson TP, Wolinsky JS, Comi G, Kappos L, Hu X, et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis: Results from the TOWER extension study. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Nov;46:102438.
16. Terranova N, Hicking C, Dangond F, Munafo A. Effects of Postponing Treatment in the Second Year of Cladribine Administration: Clinical Trial Simulation Analysis of Absolute Lymphocyte Counts and Relapse Rate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(3):325-33.
17. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2023 Apr 28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
18. Biogen. A Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Active-Controlled Study to Evaluate the Benefits of Switching Therapy (Glatiramer Acetate or Interferon Beta-1a) to Natalizumab in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/); 2014 Aug [cited 2023 Apr 20]. Report No.: NCT01058005. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01058005>
19. Biogen. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy of Natalizumab on Reducing Disability Progression in Subjects With Secondary Progressive Multiple Sclerosis, With Optional Open-Label Extension [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/); 2017 Aug [cited 2023 Apr 20]. Report No.: results/NCT01416181. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01416181>
20. EMD Serono Research & Development Institute, Inc. A Phase II, Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Safety, Tolerability and Efficacy Study of Add-on Cladribine Tablet Therapy With Interferon-beta (IFN- $\beta$ ) Treatment in Multiple Sclerosis Subjects With Active Disease [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/); 2020 Oct [cited 2023 Apr 20]. Report No.: NCT00436826. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00436826>
21. Merck KGaA, Darmstadt, Germany. An Open-label, One-arm, Proof of Concept Trial to Evaluate the Safety of ATX-MS-1467 (MSC2358825A) and Its Effect on Immune Tolerance in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/); 2017 Jun [cited 2023 Apr 20]. Report No.: NCT01973491. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01973491>

22. EMD Serono. An Open-label, Multicenter Phase II Extension of Study 28063 (ATAMS) to Obtain Long-term Follow-up Data in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis Treated With Atacicept for up to 5 Years (ATAMS-Extension) [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2017 Feb [cited 2023 Apr 20]. Report No.: NCT00853762. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00853762>
23. GlaxoSmithKline. A Double-blind, Randomized, Placebo Controlled, Multicenter, Dose-finding Trial of Ofatumumab in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2017 Mar [cited 2023 Apr 20]. Report No.: results/NCT00640328. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00640328>
24. GlaxoSmithKline. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study to Investigate the MRI Efficacy and Safety of Six Months' Administration of Ofatumumab in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2018 May [cited 2023 Apr 20]. Report No.: NCT01457924. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01457924>
25. Hoffmann-La Roche. A Phase III, Multicentre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Adults With Primary Progressive Multiple Sclerosis [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2023 Feb [cited 2023 Apr 20]. Report No.: NCT01194570. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01194570>
26. Diebold M, Galli E, Kopf A, Sanderson N, Callegari I, Ingelfinger F, et al. Immunological Predictors of Dimethyl Fumarate-Induced Lymphopenia. *Ann Neurol*. 2022;91(5):676-81.
27. Johnson TA, Evans BL, Durafourt BA, Blain M, Lapierre Y, Bar-Or A, et al. Reduction of the peripheral blood CD56(bright) NK lymphocyte subset in FTY720-treated multiple sclerosis patients. *J Immunol*. 2011;187(1):570-9.
28. Diebold M, Meola M, Purushothaman S, Siewert LK, Pössnecker E, Roloff T, et al. Gut microbiota composition as a candidate risk factor for dimethyl fumarate-induced lymphopenia in multiple sclerosis. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2147055.
29. Warnke C, Dehmel T, Ramanujam R, Holmen C, Nordin N, Wolfram K, et al. Initial lymphocyte count and low BMI may affect fingolimod-induced lymphopenia. *Neurology*. 2014;83(23):2153-7.
30. Perriguet M, Maarouf A, Stellmann JP, Rico A, Boutiere C, Demortiere S, et al. Hypogammaglobulinemia and Infections in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Rituximab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9(1).
31. Bridel C, Beauverd Y, Samii K, Lalive PH. Hematologic modifications in natalizumab-treated multiple sclerosis patients: An 18-month longitudinal study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Aug;2(4):e123.
32. Boffa G, Bruschi N, Cellerino M, Lapucci C, Novi G, Sbragia E, et al. Fingolimod and Dimethyl-Fumarate-Derived Lymphopenia is not Associated with Short-Term Treatment Response and Risk of Infections in a Real-Life MS Population. *CNS Drugs*. 2020;34(4):425-32.

33. Diem L, Hoepner R, Bagnoud M, Salmen A, Chan A, Friedli C. Natalizumab induced blood eosinophilia: A retrospective pharmacovigilance cohort study and review of the literature. *J Neuroimmunol*. 2021;353:577505.
34. Parisi M, Manni A, Caputo F, Trojano M, Paolicelli D. A case report of late-onset atypical Hemolytic Uremic Syndrome during interferon beta in multiple sclerosis: Open issues in literature review. *Brain Behav*. 2021;11(1):e01930.
35. Informe sobre sospechas de reacciones adversas notificados a medicamentos de uso humano o acontecimientos adversos ocurridos después de la vacunación [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2019 [cited 2023 Apr 21]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/informacion-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-de-uso-humano/informacion/>
36. VigiAccess [Internet]. [cited 2023 Apr 21]. Available from: <https://www.vigiaccess.org/>
37. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol*. 2020;77(2):184-91.
38. Vollmer BL, Wallach AI, Corboy JR, Dubovskaya K, Alvarez E, Kister I. Serious safety events in rituximab-treated multiple sclerosis and related disorders. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(9):1477-87.
39. Wijnands JM, Kingwell E, Zhu F, Zhao Y, Fisk JD, Evans C, et al. Infection-related health care utilization among people with and without multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(11):1506-16.
40. Persson R, Lee S, Ulcickas Yood M, Wagner Usn Mc CM, Minton N, Niemcryk S, et al. Infections in patients diagnosed with multiple sclerosis: A multi-database study. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;41:101982.
41. 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.
42. Pirttialo AL, Sipilä JOT, Soilu-Hänninen M, Rautava P, Kytö V. Adult hospital admissions associated with multiple sclerosis in Finland in 2004-2014. *Ann Med*. 2018;50(4):354-60.
43. Mehling M, Hilbert P, Fritz S, Durovic B, Eichin D, Gasser O, et al. Antigen-specific adaptive immune responses in fingolimod-treated multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2011;69(2):408-13.
44. Mehling M, Fritz S, Hafner P, Eichin D, Yonekawa T, Klimkait T, et al. Preserved antigen-specific immune response in patients with multiple sclerosis responding to IFN $\beta$ -therapy. *PLoS One*. 2013;8(11):e78532.
45. Mokhtarian F, Shirazian D, Morgante L, Miller A, Grob D, Lichstein E. Influenza virus vaccination of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1997;3(4):243-7.
46. Miller AE, Morgante LA, Buchwald LY, Nutile SM, Coyle PK, Krupp LB, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis. *Neurology*. 1997;48(2):312-4.

47. Moriabadi NF, Niewiesk S, Kruse N, Jung S, Weissbrich B, ter Meulen V, et al. Influenza vaccination in MS: absence of T-cell response against white matter proteins. *Neurology*. 2001 Apr 10;56(7):938–43.
48. FICHA TECNICA IMUREL 50 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [cited 2023 Apr 24]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/50043/FichaTecnica\\_50043.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/50043/FichaTecnica_50043.html)
49. FICHA TECNICA LEMTRADA 12 MG CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2023 Apr 21]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112869001/FT\\_112869001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112869001/FT_112869001.html)
50. Alemtuzumab (Lemtrada): nuevas restricciones de uso [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2019 [cited 2023 Apr 21]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/alemtuzumab-lemtrada-nuevas-restricciones-de-uso/>
51. Havrdova E, Cohen JA, Horakova D, Kovarova I, Meluzinova E. Understanding the positive benefit:risk profile of alemtuzumab in relapsing multiple sclerosis: perspectives from the Alemtuzumab Clinical Development Program. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:1423–37.
52. Guarnera C, Bramanti P, Mazzon E. Alemtuzumab: a review of efficacy and risks in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *TCRM*. 2017 Jul 14;13:871–9.
53. Holmøy T, Fevang B, Olsen DB, Spigset O, Bø L. Adverse events with fatal outcome associated with alemtuzumab treatment in multiple sclerosis. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):497.
54. Filippini G, Kruja J, Giovane CD. Rituximab for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 21];(11). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013874.pub2/full/es>
55. Zhao Z, Ma CL, Gu ZC, Dong Y, Lv Y, Zhong MK. Incidence and Risk of Infection Associated With Fingolimod in Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 8,448 Patients From 12 Randomized Controlled Trials. *Front Immunol*. 2021;12:611711.
56. Tur C, Montalban X. Natalizumab: risk stratification of individual patients with multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2014 Jul;28(7):641–8.
57. D’Amico E, Zanghì A, Leone C, Tumani H, Patti F. Treatment-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review of Current Evidence and Future Needs. *Drug Saf*. 2016 Dec;39(12):1163–74.
58. Fuchs E. Natalizumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. [Internet]. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.; 2019. Report No.: 113. Available from: [https://eprints.aihta.at/1190/1/HTA-Projektbericht\\_Nr.112.pdf](https://eprints.aihta.at/1190/1/HTA-Projektbericht_Nr.112.pdf)
59. FICHA TECNICA TYSABRI 300 mg CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2023 Apr 29]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06346001/FT\\_06346001.html#4-8-reacciones-adversas](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06346001/FT_06346001.html#4-8-reacciones-adversas)

60. Natalizumab (▼Tysabri): nuevas recomendaciones para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2019 [cited 2023 Apr 29]. Available from:  
[https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2016/ni-muh\\_fv\\_01-natalizumab-tysabri/](https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2016/ni-muh_fv_01-natalizumab-tysabri/)
61. Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, Pozzi M, Antoniazzi S, Radice S, et al. Efficacy of vaccination against influenza in patients with multiple sclerosis: The role of concomitant therapies. *Vaccine*. 2014;32(37):4730-5.

## 6. Anexos

TABLA 1. Efectos adversos del alemtuzumab (LEMTRADA®) según ficha técnica

Enfermedad hematológica autoinmune	Otras enfermedades autoinmunes	Otras reacciones adversas
Hemofilia A adquirida	Trastornos de tiroides	Infecciones
Citopenias autoinmunes	Hepatitis autoinmune (HAI)	Ictus isquémico
Linfocitosis hemofagocítica (LHH)	Enfermedad anti-MBG	Infarto de miocardio
Anemia hemolítica autoinmune	Encefalopatía inmune	Hemorragia alveolar pulmonar
Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)		Colecistitis aguda acalculosa
Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)		Neumonitis
Agranulocitosis		Pericarditis
		Diseción de arterias cérvico-cefálica

TABLA 2. RAM hematológicas del alemtuzumab reportadas en FEDRA

RAM	N
Agranulocitosis	4
Anemia	2
Anemia hemolítica autoinmune	4
Linfocitosis hemofagocítica	3
Leucopenia	6
Linfopenia	26
Microangiopatía trombótica	2
Mielofibrosis	1
Neutropenia	1
Pancitopenia	4
Púrpura trombótica trombocitopénica	1
Síndrome antifosfolípido	1
Síndrome de Evans	2
Síndrome de Goodpasture	1
Síndrome mielodisplásico	1
Síndrome de liberación de citocinas	5
Trombocitopenia	13
Trombocitopenia inmune	19

\*No se han seleccionado todas las posibles RAM hematológicas, sino las que se han considerado más relevantes.

TABLA 3. RAM hematológicas y neoplásicas del alemtuzumab reportadas en Vigibase

<b>RAM HEMATOLÓGICAS</b>	<b>N</b>
Agranulocitosis	24
Anemia	292
Anemia hemolítica autoinmune	135
Aplasia de médula ósea febril	5
Coagulación intravascular diseminada	36
Fallo de médula ósea	41
Leucopenia	253
Linfopenia	609
Microangiopatía trombótica	31
Mielosupresión	36
Neutropenia	422
Neutropenia febril	141
Pancitopenia	210
Púrpura trombótica trombocitopénica	38
Síndrome antifosfolípido	2
Síndrome de Evans	38
Síndrome hemolítico urémico	11
Trastorno de médula ósea	6
Trombocitopenia	428
Trombocitopenia inmune	484
<b>RAM NEOPLÁSICAS</b>	<b>N</b>
Leucemia linfocítica crónica	23
Leucemia mieloide aguda	38
Linfoma difuso de células B grandes	22
Síndrome mielodisplásico	27
Trastorno linfoproliferativo	36

\*No se han seleccionado todas las posibles RAM hematológicas y neoplásicas, sino las que se han considerado más relevantes. En este caso, se han clasificado en hematológicas y en neoplásicas porque era como figuraba en la base de datos.

TABLA 4. ¿Cuál es el riesgo de síndrome mielodisplásico en pacientes con EM que reciben TME?

Repositorios	Descriptorios	Algoritmo de búsqueda
PubMed	Multiple Sclerosis	"Multiple Sclerosis"[Majr] AND "drug therapy" [Subheading] AND "Myelodysplastic Syndromes"[Majr]
	Drug therapy	
	Myelodysplastic syndromes	
Trip Database	Multiple sclerosis	<b>PICO:</b> Multiple sclerosis (population), multiple sclerosis treatment (intervention), myelodysplastic syndrome (outcome)
	Multiple sclerosis treatment	
	Myelodysplastic syndrome	
Cochrane	Multiple sclerosis	<b>PICO:</b> Multiple sclerosis (population), Disease Modifying Drugs for Multiple Sclerosis (intervention), myelodysplastic syndrome (outcome)
	Disease Modifying Drugs for Multiple Sclerosis	
	Myelodysplastic Syndrome	
LILACS	Esclerosis múltiple/TH	(mh:(esclerosis múltiple/TH)) AND (mh:(síndromes mielodisplásicos))
	Síndromes mielodisplásicos	

TABLA 5. ¿Cuál es el riesgo de evento adverso hematológico en pacientes con EM que reciben TME?

Repositorios	Descriptorios	Algoritmo de búsqueda
PubMed	Multiple Sclerosis	"Multiple Sclerosis"[Majr] AND "drug therapy" [Subheading] AND ("Hematologic Diseases"[Majr] OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Majr]) <b>Filtros:</b> Clinical Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Observational Studies
	Drug therapy	
	Hematologic diseases	
	Immunologic Deficiency Syndromes	
Trip Database	Multiple sclerosis	<b>PICO:</b> Multiple sclerosis (population), multiple sclerosis treatment (intervention), hematological malignancies (outcome)
	Multiple sclerosis treatment	
	Hematological malignancies	
Cochrane	Multiple sclerosis	<b>PICO:</b> Multiple sclerosis (population), Disease Modifying Drugs for Multiple Sclerosis (intervention), hematologic neoplasm(outcome)
	Disease Modifying Drugs for Multiple Sclerosis	
	Hematologic neoplasm	
LILACS	Esclerosis múltiple/TH	(mh:(esclerosis múltiple/TH)) AND (mh:(enfermedades hematológicas))
	Enfermedades hematológicas	
FEDRA	-	Se selecciona el alemtuzumab
Vigibase	-	Se selecciona el alemtuzumab

TABLA 6. ¿Cuál es el riesgo de infección e infección grave en pacientes con EM que reciben TME?

Repositorios	Descriptorios	Algoritmo de búsqueda
PubMed	Multiple sclerosis	<b>Infección:</b> "multiple sclerosis" [majr] AND "infections" [majr] AND "incidence" [mesh] NOT "COVID-19" [mesh] <b>Infección grave:</b> multiple sclerosis" [majr] AND "infections" [majr] AND "hospitalization"
	Infections	
	Incidence	
	COVID-19	
	Hospitalization	
Trip Database	Multiple sclerosis	<b>PICO:</b> Multiple sclerosis (population), multiple sclerosis treatment (intervention), infectious diseases (outcome)
	Multiple sclerosis treatment	
	Infectious diseases	
Cochrane	Multiple sclerosis	<b>PICO:</b> Multiple sclerosis (population), Disease Modifying Drugs for Multiple Sclerosis (intervention), infection (outcome)
	Disease Modifying Drugs for Multiple Sclerosis	
	Infection	
LILACS	Esclerosis múltiple/TH	(mh:(esclerosis múltiple/TH)) AND (mh:(infecciones))
	Infecciones	

TABLA 7. ¿Cuál es la eficacia de la vacuna de la gripe en pacientes con EM que reciben TME?

Repositorios	Descriptorios	Algoritmo de búsqueda
PubMed	Multiple sclerosis	"multiple sclerosis" [majr] AND "influenza vaccines" [majr] NOT "COVID-19" [mesh]
	Influenza vaccines	
	COVID-19	
Trip Database	Multiple sclerosis	<b>PICO:</b> Multiple sclerosis (population), influenza vaccine (intervention)
	Influenza vaccine	
Cochrane	Multiple sclerosis	<b>PICO:</b> Multiple sclerosis (population), influenza virus vaccine (intervention)
	Influenza virus vaccine	
LILACS	Esclerosis múltiple/TH	(mh:(esclerosis múltiple/TH)) AND (mh:(vacunas contra la influenza))
	Vacunas contra la influenza	

FIGURA 1. Búsqueda y selección de estudios

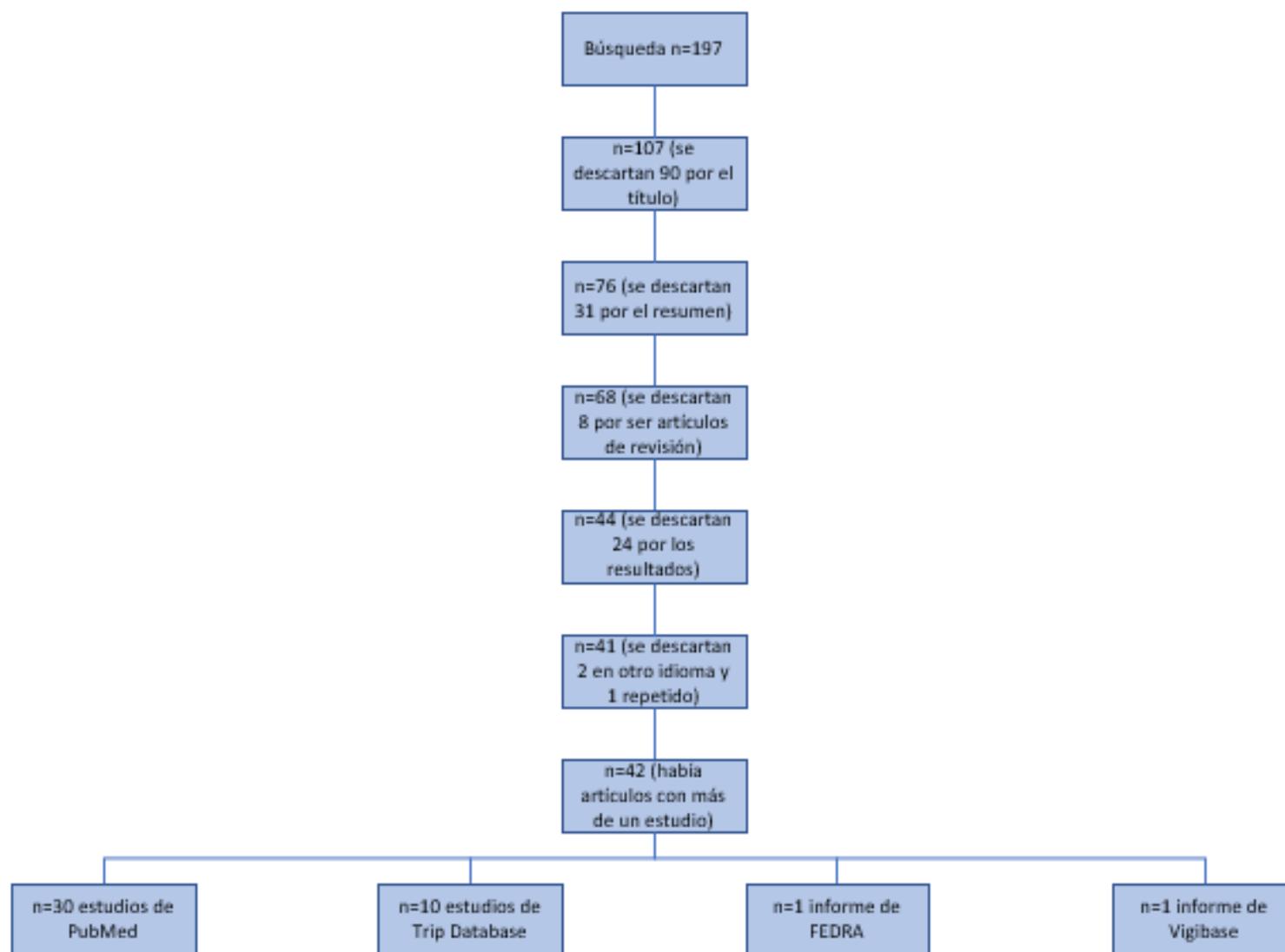


FIGURA 2. ¿Cuál es el riesgo de síndrome mielodisplásico en pacientes con EM que reciben TME?

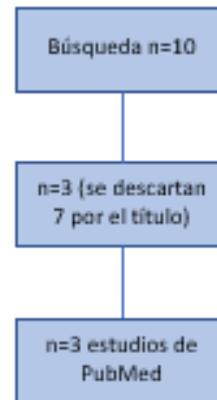


FIGURA 3. ¿Cuál es el riesgo de evento adverso hematológico en pacientes con EM que reciben TME?

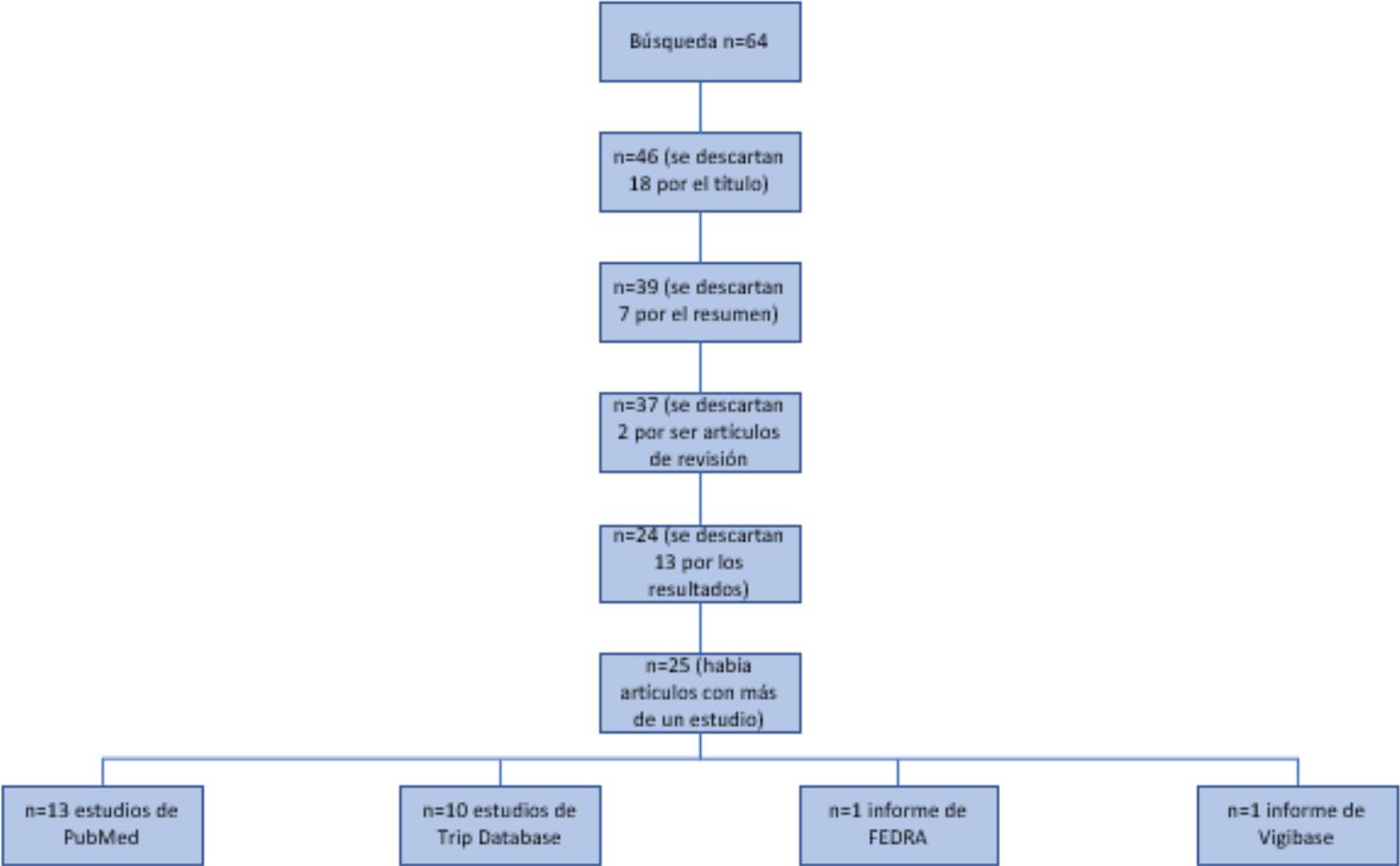


FIGURA 4. ¿Cuál es el riesgo de infección e infección grave en pacientes con EM que reciben TME?

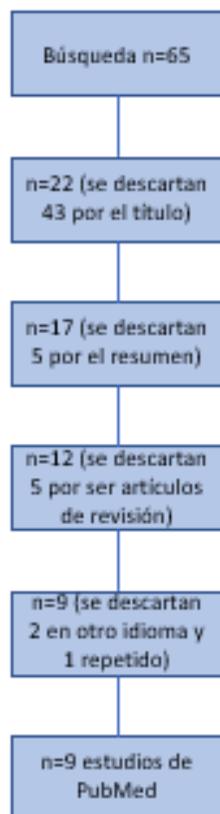


FIGURA 5. ¿Cuál es la eficacia de la vacuna de la gripe en pacientes con EM que reciben TME?

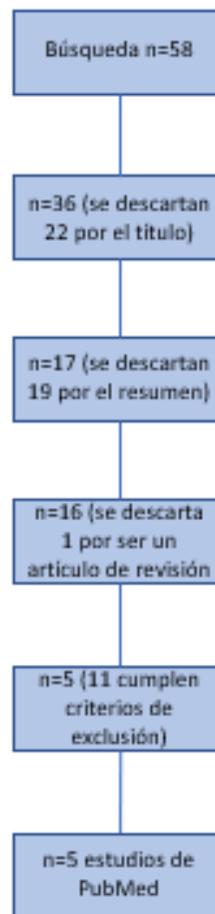


TABLA 8 ¿Cuál es el riesgo de síndrome mielodisplásico en pacientes con EM que reciben TME?

Autores	Año	Fármaco	Diseño	Muestra (n)	Población	Efectos adversos
(Then Berg F, et al) <sup>10</sup>	2006	Azatioprina, IFNβ-1a, copolímero-1	Reporte de un caso	1	EMRR	Pancitopenia, SMD 5q-, leucemia mieloide aguda
(Puntzki N, et al) <sup>11</sup>	2006	Azatioprina	Cohortes	317	EM	SMD y neoplasias malignas
(Kim JH, et al) <sup>4</sup>	2022	Alemtuzumab	Reporte de un caso	1	EMRR	SMD-DML

IFNβ-1a: interferón-beta 1a; EM: esclerosis múltiple; EMRR: esclerosis múltiple remitente-recurrente; SMD: síndrome mielodisplásico SMD-5q-: síndrome mielodisplásico con delección del brazo 5q; SMD-DML: síndrome mielodisplásico con displasia multilínea

TABLA 9. ¿Cuál es el riesgo de evento adverso hematológico en pacientes con EM que reciben TME?

Autores	Año	Fármaco	Diseño	Muestra (n)	Población	Efectos adversos
(Cuker A, et al) <sup>12</sup>	2011	Alemtuzumab e IFNβ-1a	ECA fase 2	334	EMRR	PTI
(Johnson TA, et al) <sup>27</sup>	2011	Fingolimod	Estudio descriptivo	Varía en función de la prueba, pero n≈9	EMRR	Linfopenia y cambios in vitro en células NK
(Biogen) <sup>18</sup>	2014	Natalizumab, GA, IFNβ	ECA fase 3	84	EMRR	Trombosis venosa cerebral
(Warnke C, et al) <sup>29</sup>	2014	Fingolimod	Estudio descriptivo	856	EMRR	Linfopenia
(Bridel C, et al) <sup>31</sup>	2015	Natalizumab	Estudio descriptivo	44	EMRR	Cambios hemograma
(Baker D, et al) <sup>14</sup>	2017	Alemtuzumab	Ensayo clínico	811	EM	Neutropenia
(Baker D, et al) <sup>14</sup>	2017	Alemtuzumab	Ensayo clínico	808	EM	Neutropenia
(Biogen) <sup>19</sup>	2017	Natalizumab	ECA fase 3b	888	EMSP	Anemia
(Merck KGaA) <sup>21</sup>	2017	ATX-MS-1467	ECA fase 2a	19	EMRR	Eosinofilia, neutrofilia
(EMD Serono) <sup>22</sup>	2017	Atacicept	ECA fase 2	74	EMRR	Leucocitosis, leucopenia, linfopenia, neutropenia, neutrofilia
(GlaxoSmithKline) <sup>23</sup>	2017	Ofatumumab	ECA fase 2	38	EMRR	Anemia
(GlaxoSmithKline) <sup>24</sup>	2018	Ofatumumab	ECA fase 2	232	EMRR	Anemia
(Terranova N, et al) <sup>16</sup>	2018	Cladribina	Simulación de un ensayo clínico	5,000	EMRR	Linfopenia
(Cuker A, et al) <sup>13</sup>	2020	Alemtuzumab	ECA fase 2, 3 y estudio de extensión	1,485	EMRR	PTI
(EMD Serono Research & Development Institute, Inc.) <sup>20</sup>	2020	Cladribina e IFNβ	ECA fase 2	172	EM	Linfopenia, leucopenia y neutropenia

(Miller AE, et al) <sup>15</sup>	2020	Teriflunomida	ECA fase 3	751	EMRR	Linfopenia
(Boffa G, et al) <sup>32</sup>	2020	DMF y fingolimod	Cohortes	212	EM	Linfopenia
(Diem L, et al) <sup>33</sup>	2021	Natalizumab	Cohortes	231	EMRR	Eosinofilia sintomática
(Diem L, et al) <sup>33</sup>	2021	Natalizumab	Reporte de un caso	1	EMRR	Eosinofilia pulmonar asociada al natalizumab
(Parisi M, et al) <sup>34</sup>	2021	IFN $\beta$	Reporte de un caso	1	EMRR	SHU atípico
(Perriguet M, et al) <sup>30</sup>	2022	Rituximab	Estudio descriptivo	188	EMRR, EMPP, EMSP	Hipogammaglobulinemia e infecciones
(Diebold M, et al) <sup>28</sup>	2022	DMF	Estudio descriptivo	20	EMRR	Linfopenia y cambios en la microbiota
(Diebold M, et al) <sup>26</sup>	2022	DMF	Estudio descriptivo	31	EM	Linfopenia y cambios en los linfocitos T
(Hoffmann-La Roche) <sup>25</sup>	2023	Ocrelizumab	ECA fase 3	735	EMPP	Anemia, anemia microcítica, agranulocitosis y neutropenia febril
(FEDRA) <sup>35</sup>	2023	Alemtuzumab	Base de datos de farmacovigilancia	424 RAM	EM	RAM hematológicas (se detallan en TABLA 2)
(Vigibase) <sup>36</sup>	2023	Alemtuzumab	Base de datos de farmacovigilancia	21,727 RAM	EM	RAM hematológicas y neoplásicas (se detallan en TABLA 3)

IFN $\beta$ : interferón-beta; IFN $\beta$ -1a: interferón-beta 1a; DMF: dimetilfumarato; EM: esclerosis múltiple; EMRR: esclerosis múltiple remitente-recurrente; EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva; EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva; SHU: síndrome hemolítico urémico; PTI: púrpura trombocitopénica inmune; RAM: reacción adversa medicamentosa

TABLA 10. ¿Cuál es el riesgo de infección e infección grave en pacientes con EM que reciben TME?

Autores	Año	Fármaco	Diseño	Muestra (n)	Población	Efectos adversos
(Bloomgren G, et al) <sup>41</sup>	2012	Natalizumab	Cohortes	99,571	EM	LMP
(Montgomery S, et al) <sup>2</sup>	2013	TME	Cohortes	224,227	EM	Hospitalización por infección
(Wijnands JMA, et al) <sup>39</sup>	2017	TME	Cohortes	43,016	EM	Hospitalización por infección y uso de AP por ésta.
(Pirttialo AL, et al) <sup>42</sup>	2018	TME	Estudio descriptivo	4,296	EM	Diagnóstico de infección
(Wijnands JMA, et al) <sup>1</sup>	2018	IFN $\beta$ , GA, fingolimod, DMF y natalizumab	Cohortes	6,793	EM	Infección e hospitalización por ésta

(Luna G, et al) <sup>37</sup>	2020	IFN $\beta$ , GA, fingolimod, natalizumab y rituximab	Cohortes	49,066	EM	Hospitalización por infección
(Vollmer BL, et al) <sup>38</sup>	2020	Rituximab	Cohortes	1,000	EM	Infecciones y eventos adversos hematológicos
(Ghaderi S, et al) <sup>3</sup>	2020	Vacuna gripe	Cohortes	5,219,296	EM	Hospitalización por gripe
(Persson R, et al) <sup>40</sup>	2020	TME	Cohortes	95,629	EM	Hospitalización por infección
Persson R, et al) <sup>40</sup>	2020	TME	Cohortes	75,458	EM	Hospitalización por infección

IFN $\beta$ : interferón-beta; DMF: dimetilfumarato; GA: acetato de glatiramer; EM: esclerosis múltiple; AP: atención primaria; TME: tratamiento modificador de la enfermedad; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva

TABLA 11. ¿Cuál es la eficacia de la vacuna de la gripe en pacientes con EM que reciben TME?

Autores	Año	Fármaco	Diseño	Muestra (n)	Población	Efectos adversos
(Mokhtarian F, et al) <sup>45</sup>	1997	Vacuna de la gripe trivalente	Ensayo clínico	19	EM	Síntomas gripales, exacerbaciones EM
(Miller AE, et al) <sup>46</sup>	1997	Vacuna de la gripe trivalente	ECA	104	EM	Síntomas gripales, exacerbaciones EM
(Moriabadi, MD, et al) <sup>47</sup>	2001	Vacuna de la gripe trivalente	Ensayo clínico	40	EMRR, EMSP	Infecciones del tracto respiratorio superior
(Mehling Met al) <sup>43</sup>	2011	Fingolimod	Cohortes	32	EM	Síntomas gripales
(Mehling M, et al) <sup>44</sup>	2013	IFN $\beta$	Cohortes	59	EM	Síntomas gripales, exacerbaciones EM

IFN $\beta$ : interferón-beta; ECA: ensayo controlado aleatorizado; EM: esclerosis múltiple; EMRR: esclerosis múltiple remitente-recurrente; EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva