



## Cambio de natalizumab a fingolimod: ¿reducción del período de lavado?

### *Switching therapy from natalizumab to fingolimod: reduction of the washout time?*

**Sr. Director:**

#### Introducción

Natalizumab, fármaco de segunda línea utilizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR), es un inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión que se une a la subunidad alfa-4 de las integrinas humanas. Su uso está asociado a un incremento del riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), infección oportunista causada por el virus JC (VJC), que puede ser mortal o producir discapacidad grave<sup>1</sup>. El riesgo estimado de padecer LMP es del 0,57 por 1.000 pacientes durante el segundo año de tratamiento y 1,89/2,24 por 1.000 pacientes durante el tercer/cuarto año, respectivamente<sup>2</sup>.

*Factores de riesgo asociados a LMP<sup>1</sup>:*

- Presencia de anticuerpos anti-VJC,
- duración del tratamiento, especialmente, superior a dos años y
- uso de inmunodepresores previos a natalizumab.

Actualmente, la necesidad de interrumpir el tratamiento con natalizumab por el riesgo a padecer LMP genera incertidumbre y no existen recomendaciones sobre el abordaje de estos pacientes, tratados en su mayoría con interferón-beta/acetato de glatirámico como primera línea, no respondiendo a dichos fármacos tras natalizumab.

Fingolimod, modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato, es otro fármaco de segunda línea eficaz en la EMRR<sup>1</sup>. El cambio de natalizumab a fingolimod parece ser una opción razonable para pacientes con riesgo de padecer LMP<sup>2</sup>; sin embargo, su seguridad y eficacia no han sido evaluadas hasta la fecha y son numerosos los casos publicados de nuevos brotes, progresión de la discapacidad y/o progresión de la actividad radiológica de la enfermedad tras dicho cambio.

A continuación se describen dos casos de pacientes que sufrieron reactivación de su EMRR al cambiar de natalizumab a fingolimod por riesgo de LMP.

#### Descripción de los casos

##### Paciente 1

Mujer de 41 años con diagnóstico de EMRR desde los 29. Ante la falta de efectividad del interferón-beta se decidió cambiar a natalizumab (EDSS 2), sin aparición de nuevos brotes durante dicho tratamiento. Este fármaco fue suspendido tras dos años por serología positiva VJC y, tras un periodo de lavado (PL) de cuatro meses sin ningún tratamiento farmacológico, se optó por iniciar fingolimod (EDSS 2). A los dos meses del inicio y tras una estabilidad radiológica de la enfermedad superior a dos años aparecieron en Resonancia Magnética Cerebral (RMC) tres nuevas lesiones desmielinizantes sin evidencia clínica de brote. A partir de entonces, la enfermedad estuvo radiológicamente estable, hasta trascurridos 28 meses, momento en que la paciente sufrió un brote con aumento del número de lesiones en ambos centros semiovais. A pesar del empeoramiento clínico tras la resolución del brote (EDSS 3), la paciente continúa con fingolimod (30 meses desde el inicio hasta la fecha). En cuanto a la seguridad del fingolimod, se evidenció linfopenia desde su inicio (300-900 células/mm<sup>3</sup>), sin conllevar su retirada.

##### Paciente 2

Varón de 48 años diagnosticado de EMRR desde los 19. Ante el fracaso terapéutico del interferón-beta se decidió iniciar natalizumab, produciéndose estabilización radiológica y ausencia de brotes durante dicho tratamiento (EDSS 0,5). El fármaco fue suspendido a los 4,5 años por serología positiva VJC, y a los dos meses de suspenderlo apareció en RMC una nueva placa de desmielinización localizada en la porción parietal del centro semioval izquierdo con aparición de un brote. Tras la resolución del brote y un PL de seis meses respecto a natalizumab en tratamiento con megadosis de corticoides y acetato de glatirámico, se decidió iniciar fingolimod (EDSS 4,5). Al año de dicho inicio aparecieron nuevas placas desmielinizantes adyacentes al cuerpo del sistema ventricular izquierdo y una nueva lesión en el segmento medular C7, conllevando dos brotes seguidos. Se suspendió el tratamiento con fingolimod a los 22 meses del inicio por reactivación de la enfermedad (EDSS 5). Además, el pa-

ciente presentó durante dicho tratamiento inestabilidad en la marcha, requiriendo en tres ocasiones *bolus* de corticoides. En cuanto a la toxicidad del fingolimod, el paciente presentó linfopenia durante todo el tratamiento (500-1000 células/mm<sup>3</sup>), sin conducir a la interrupción del mismo.

## Discusión

La suspensión de natalizumab se ha asociado con la reactivación de la EMRR a los 3-7 meses de la retirada<sup>3,4</sup>, lo que sugiere la necesidad de una alternativa terapéutica tras natalizumab, aunque no se conoce la adecuada. Este fármaco permanece en sangre doce semanas, recomendándose un PL de tres meses antes de comenzar tratamiento con otro fármaco inmunosupresor. El comienzo de dicho tratamiento durante este intervalo daría lugar a una exposición concomitante a los dos fármacos y a un efecto inmunodepresor adicional<sup>1</sup>.

Sin embargo, el fingolimod es la alternativa más frecuentemente utilizada y diferentes estudios han demostrado que su inicio tras los tres meses del PL de natalizumab expone al paciente a un alto riesgo de reactivación de la enfermedad y que cuanto menor sea el PL menor será el riesgo de recaída<sup>4,5,6,7</sup>. No obstante, el reciente estudio de Kappos *et al.* sugiere que un PL de 8-12 semanas se asocia con un mejor control clínico y radiológico de la enfermedad que un PL de 16 semanas, si bien es cierto que en el PL de 8 semanas hay que tener muy presente el riesgo potencial del efecto inmunosupresor adicional antes mencionado<sup>8</sup>. Además, si el cambio de natalizumab a fingolimod es debido al riesgo de LMP, el balance riesgo-beneficio entre mantener natalizumab o cambiarlo debe ser cuidadosamente valorado<sup>6</sup>.

En nuestros casos, el natalizumab ha demostrado ser efectivo, pues los pacientes no presentaron progresión radiológica/clínica de la enfermedad durante dicho tratamiento. En cambio, su retirada sigue siendo un problema. Fingolimod se inició tras un PL de 4-6 meses, favoreciendo así la reconstitución inmunológica. Sin embargo, ambos pacientes presentaron reactivación radiológica de la enfermedad a los 2-6 meses del cambio, lo que sugiere que tras 4-6 meses del PL de natalizumab los pacientes presentan cierto riesgo de reactivación de la enfermedad, incluso una vez comenzado el tratamiento con fingolimod.

Por último, destacar la necesidad de estudios con mayor tamaño muestral y seguimiento para conocer la ade-

cuada duración del PL en pacientes que cambian de natalizumab a fingolimod. Además, podrían ser útiles estudios acerca de otras alternativas terapéuticas tras el cese de natalizumab. Por ahora, el personal médico y farmacéutico debe tener precaución con los efectos inmunes concomitantes y la posibilidad de nuevos brotes/recidivas en pacientes que cambian de un fármaco al otro.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Bibliografía

1. Ficha técnica de natalizumab y fingolimod. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [ficha técnica en Internet]. [citado Dic 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
2. Sempere AP, Martín-Medina P, Berenguer-Ruiz L, Pérez-Carmona N, Sánchez-Pérez R, Polache-Vengud J *et al.* Switching from natalizumab to fingolimod: an observational study. *Acta Neurol Scand.* 2013; 128(2): e6-e10.
3. Baumgartner A, Stich O and Rauer S. Clinical and radiological disease reactivation after cessation of long-term therapy with natalizumab. *Int J Neurosci.* 2012; 122(1): 35-39.
4. Havla J, Tackenberg B, Hellwig K, Meinl I, Krumbholz M, Seitz F *et al.* Fingolimod reduces recurrence of disease activity after natalizumab withdrawal in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2013; 260(5): 1382-87.
5. Rinaldi F, Seppi D, Calabrese M, Perini P and Gallo P. Switching therapy from natalizumab to fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging findings. *Mult Scler.* 2012; 18(11): 1640-43.
6. Cohen M, Maillart E, Tourbah A, De Sèze J, Vukusic S, Brassat D *et al.* Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis a French prospective study. *JAMA Neurol.* 2014; 71(4): 436-41.
7. de Seze J, Ongagna JC, Collongues N, Zaenker C, Courtois S, Fleury M *et al.* Reduction of the washout time between natalizumab and fingolimod. *Mult Scler.* 2013; 19(9): 1248.
8. Kappos L, Radue EW, Comi G, Montalban X, Butzkueven H, Wiendl H *et al.* Switching from natalizumab to fingolimod. *Neurology.* 2015; 85(1):29-39.

Julia Sánchez-Gundín<sup>1</sup>, Amparo Flor García<sup>1</sup>, Caridad Martí Gil<sup>1</sup> y Lourdes Gómez Romero<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia Hospital Virgen de la Luz, Gerencia Atención Integrada de Cuenca. <sup>2</sup>Servicio de Neurología Hospital Virgen de la Luz, Gerencia Atención Integrada de Cuenca. España.

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: jsgundin@sescam.jccm.es  
(Julia Sánchez Gundín).

Recibido el 17 de abril de 2015; aceptado el 19 de agosto de 2015.  
DOI: 10.7399/fh.2015.39.5.9117