



Farmacia HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



CARTAS AL DIRECTOR

Reacción anafiláctica a natalizumab

Anaphylactic reaction to natalizumab

Sr. Director:

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado comercializado recientemente en España para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM). Se une al receptor de la integrina alfa-4 de la superficie de los linfocitos e impide su trans migración a las zonas inflamadas del tejido cerebral y espinal.

En febrero de 2005, 3 meses después de comercializarse en Estados Unidos, fue retirado voluntariamente por el laboratorio fabricante debido a la notificación de 3 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)¹, 2 de estos pacientes fallecieron y otro quedó con secuelas neurológicas graves. En junio de 2006 fue reintroducido al no detectarse nuevos casos en una revisión exhaustiva². En agosto de 2008 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha emitido una nota informativa sobre 2 nuevos casos de LMP en Europa (ninguno en España)³.

En febrero de 2008, la Food and Drug Administration alertó acerca del riesgo de daño hepático clínicamente significativo⁴. La combinación de elevaciones de transaminasas y bilirrubina sin evidencia de obstrucción es un importante predictor de daño hepático grave que puede conducir a la muerte o requerir trasplante hepático. El medicamento debe suspenderse en pacientes con ictericia u otras evidencias de daño hepático significativo.

Las reacciones de hipersensibilidad secundarias a la administración de natalizumab son poco frecuentes (< 1%), pero pueden ser muy graves, llegando a necesitar medidas de soporte vital; además suponen el fracaso terapéutico del fármaco puesto que siempre llevan a su suspensión. En nuestro hospital, desde noviembre de 2007 hasta enero de 2008, han recibido tratamiento con natalizumab 3 pacientes. Durante este período se ha producido 1 caso de reacción de hipersensibilidad grave que llevó a la hospitalización del paciente y que describimos a continuación.

Caso clínico

Paciente varón de 55 años, sin antecedentes de hipertensión arterial, diabetes ni cardiopatía y sin alergias medicamentosas conocidas.

Se le diagnosticó EM remitente recidivante (EMRR) en diciembre de 2001, con una puntuación de 2 en la escala de discapacidad Expanded Disability Status Scale (EDSS). Tras el segundo brote en abril de 2002, inició tratamiento con interferón beta 1-b subcutáneo en agosto de 2002, y este medicamento se mantuvo hasta noviembre de 2007. En este período presentó 1 o 2 brotes por año, a excepción del último año, en el que presentó 3. Todos estos brotes requirieron hospitalización y tratamiento con dosis altas de corticoides. En noviembre de 2007 su discapacidad fue de 5 puntos según la escala EDSS.

Debido al fracaso terapéutico con interferón beta 1-b se decidió cambiar a natalizumab (la indicación fue la autorizada en la ficha técnica⁵). En diciembre de 2007 recibió la primera dosis en el hospital de día sin presentar ninguna complicación relevante.

Durante la segunda perfusión, que al igual que la primera se realizó según recomendaciones de ficha técnica, presentó una reacción anafiláctica aguda con urticaria aguda generalizada, disnea, dolor torácico, hipotensión y mareo. Se le administraron 500 mg de hidrocortisona en bolo y 5 mg de dexclorfeniramina. Al no observarse mejoría, se administraron 80 mg de metilprednisolona por vía intravenosa (i.v.) y se implantó soporte respiratorio con oxígeno. No requirió administración de adrenalina. Tras estabilizar al paciente, se decidió su ingreso en planta para observación y continuar el tratamiento (metilprednisolona 1 g/día por vía i.v.). Dos días después recibió el alta tras presentar evolución favorable. El natalizumab se suspendió y sustituyó por interferón beta-1a 44 µg 3 veces por semana, tratamiento que ha iniciado en febrero de 2008.

No se ha evaluado la presencia de anticuerpos antinatalizumab en este paciente.

Discusión

La relación causal fármaco-reacción adversa aplicando el algoritmo de Karch Lasagna es probable. La reacción adversa ha sido comunicada al Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León mediante una tarjeta amarilla.

La eficacia y seguridad de natalizumab se evalúa en los ensayos clínicos AFFIRM⁶ (natalizumab n = 627 frente a placebo n = 315) y SENTINEL⁷ (natalizumab más interferón n = 589 frente a placebo más interferón n = 582). Su indicación autorizada es, en monoterapia, el tratamiento de pacientes con EMRR con elevada actividad de la enfermedad a

pesar del tratamiento con interferón beta y de pacientes con EMRR grave de evolución rápida.

En el ensayo AFFIRM, 25/627 pacientes (4%) tratados con natalizumab presentan reacciones de hipersensibilidad, 7 de las cuales son reacciones anafilácticas graves (sólo 1 paciente requiere soporte con oxígeno). El 68% de estos pacientes son persistentemente positivos a anticuerpos antinatalizumab. En el ensayo SENTINEL, experimentan reacciones de hipersensibilidad 11/589 pacientes (1,9%) tratados con natalizumab, ninguna anafiláctica.

La reacción de hipersensibilidad que presentó nuestro paciente es una reacción de tipo I o inmediata. Son reacciones mediadas por la IgE y se caracterizan por una inflamación como consecuencia de la liberación de histamina y otra serie de sustancias vasoactivas. Las reacciones pueden ser locales o generalizadas. Dentro de las reacciones generalizadas se encuentran las reacciones anafilácticas, cuyos síntomas más frecuentes son los cutáneos (urticaria, angioedema) pero también aparecen hipotensión (como consecuencia de la vasodilatación), colapso cardiovascular e insuficiencia respiratoria.

Tysabri® debe administrarse en aproximadamente 1 h y observar al paciente durante la perfusión y hasta 1 h después con el fin de detectar posibles signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad. Se debe disponer de los recursos necesarios para el tratamiento de éstas. Tanto los profesionales sanitarios como los pacientes deben ser conscientes de que las reacciones de hipersensibilidad causadas por natalizumab pueden aparecer de forma tardía⁸, incluso pasados varios días tras la administración.

Antes de comenzar el tratamiento con natalizumab, los pacientes deben ser informados de sus beneficios y riesgos, así como proporcionarles una tarjeta de alerta especial con información acerca de la seguridad del medicamento.

Los datos de seguridad disponibles hacen necesario llevar a cabo un seguimiento especial e intenso ante posibles reacciones adversas (infecciones, hepatotoxicidad, reacciones anafilácticas, etc.). El Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano obliga a todos los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. La notificación de reacciones adversas es especialmente importante en los medicamentos nuevos, puesto que añade nuevos datos de seguridad a los aportados por los ensayos clínicos.

Bibliografía

1. Chaudhuri A. Lessons for clinical trials from natalizumab in multiple sclerosis. *BMJ*. 2006;332:416-9.
2. Yousry T, Major E, Ryschewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2006;354:924-33.
3. Nota informativa sobre natalizumab (Tysabri®) y leucoencefalopatía multifocal progresiva de la AEMPS. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/natalizumab-agosto08>
4. Nota informativa sobre natalizumab (Tysabri®) y toxicidad hepática de la FDA. Disponible en: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Tysabri>
5. Ficha técnica Tysabri®. Laboratorio Biogen Idec Iberia. 2006.
6. Polman C, O'Connor P, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Millar DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of

natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354:899-910.

7. Rudick R, Stuart W, Calabresi P, Confavreux C, Galetta S, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:911-23.
8. Krumbholz M, Pellkofer H, Gold R, Hoffmann LA, Hohlfeld R, Kümpfel T. Institute for Clinical Neuroimmunology, Ludwig Maximilian University. Delayed Allergic Reaction to Natalizumab Associated With Early Formation Of Neutralizing Antibodies. *Arch Neurol*. 2007;64:1331-3.

A. Labajo Molpeceres, V. Puente Lázaro y J. Parda Lobato
*Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Rio Hortera,
Valladolid, España*

Correo electrónico: analabajo@hotmail.com
(A. Labajo Molpeceres)

B. Dib
*Servicio de Neurología, Hospital Universitario Rio Hortera,
Valladolid, España*