



**Unidad de Farmacovigilancia**  
**Departamento de Farmacología y Terapéutica**  
**Universidad de la República Oriental del Uruguay**  
**Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas**

**Fingolimod: nuevas contraindicaciones de uso en la esclerosis múltiple.**  
**Diciembre de 2017.**

*Br. Agustina De Santis, Dra. Viviana Domínguez.*

En noviembre de 2017 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emite una alerta donde agrega nuevas contraindicaciones en el uso de fingolimod en pacientes con patología cardíaca, así como recomendaciones para disminuir los efectos adversos dermatológicos ya conocidos.<sup>1</sup>

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante crónica inmunomediada que afecta a todo el sistema nervioso central (SNC). En Uruguay es la enfermedad desmielinizante autoinmune más prevalente (21 cada 100.000 uruguayos).<sup>2</sup> Se clasifica en varios subtipos dependiendo del curso clínico: remitente-recurrente, primariamente progresiva, secundariamente progresiva y progresiva-recurrente. Se reconoce como mecanismo patogénico, la pérdida de la auto-tolerancia a las proteínas que componen la mielina, con la consecuente activación de linfocitos T.

El tratamiento específico tiene como objetivo resolver las crisis agudas (pulsos de glucocorticoides) y disminuir las recidivas, exacerbaciones y potenciales secuelas retrasando así la progresión lesional (fármacos modificadores de la enfermedad). Dentro de estos últimos se encuentran los inmunomoduladores como el interferón  $\beta$ 1 y el acetato de glatiramer, de primera elección en esta patología. Ambos tienen en nuestro país financiación por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) desde el año 2008.<sup>3-6</sup>

Además se encuentran disponibles medicamentos modificadores del curso de la enfermedad de segunda línea como, dimetilfularato (Tecfidera®) natalizumab (Tysabri®), alemtuzumab (Lemtrada®) y fingolimod (Gilenya®). Estos poseen registro en nuestro país, excepto el primero y ninguno de ellos se encuentra cubierto por el Sistema Nacional Integrado de Salud.

Fingolimod es un fármaco inmunomodulador que experimenta luego de su administración por vía oral fosforilación por la enzima esfingosina quinasa. Ésta fosforilación da lugar al metabolito activo fingolimod fosfato, agonista de alta afinidad del receptor esfingosina 1-fosfato (S1P1). Este se localiza en timocitos y linfocitos, y su ligando natural es la esfingosina 1 fosfato (S1P) encargada de regular la salida de linfocitos del timo a órganos linfoides periféricos aumentando al mismo tiempo la permeabilidad vascular. La unión de fingolimod a S1P1 produce internalización y degradación de este receptor impidiendo que los linfocitos respondan al estímulo de S1P y por tanto permanezcan en los órganos linfoides y no en el tejido inflamado.

Si bien atraviesa la barrera hematoencefálica y se une al receptor S1P1 en neuronas del SNC, se desconoce dicho papel en el tratamiento de la EM.<sup>7</sup>

Se encuentra indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente-recurrente muy activa para los siguientes grupos<sup>8,9</sup>

- Pacientes con enfermedad muy activa a pesar de un tratamiento completo y adecuado con al menos una terapia modificadora de la enfermedad, ó
- pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente grave de evolución rápida, definida por 2 o más recaídas discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la resonancia nuclear magnética (RNM) craneal; ó un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RNM anterior reciente.

Dichas indicaciones se basan en los resultados de los ensayos clínicos D2301 (Freedoms), D2309 de extensión (Freedoms2) y el estudio D2302 (Transforms) controlado con comparador activo (interferón beta- 1a). Ambos ensayos mostraron una reducción consistente y estadísticamente significativa en la tasa anualizada de brotes, en relación con el comparador en subgrupos definidos por sexo, edad, terapia previa para la esclerosis múltiple, actividad de la enfermedad o niveles de discapacidad al inicio.<sup>9</sup>

De su farmacocinética se destaca su metabolismo por CYP4F2 y en parte por CYP3A4 en proporción suficiente como para interactuar con ketoconazol. Su vida media de eliminación es de 7 días y el 80% se excreta por vía urinaria.

Fingolimod tiene un perfil de seguridad heterogéneo y complejo. Dentro de los efectos adversos ya conocidos, **la bradicardia con potencial aparición de bradiarritmias** ocurre con una frecuencia elevada (1-10%) por lo que es motivo de advertencia y precaución en su ficha técnica. Esta es máxima entre la primera y las siguientes seis horas pudiendo provocar bloqueo auriculoventricular (AV). Por esta razón se debe realizar un ECG basal y a las 6 horas de la administración luego de la primera dosis así como monitorización clínica y electrocardiográfica durante ese período. La alerta emitida por la AEMPS<sup>1</sup> añade en la esfera cardiovascular el riesgo de aparición de arritmias ventriculares polimórficas, fibrilación auricular y episodios de muerte súbita en pacientes expuestos con antecedentes de patología cardiovascular previa en base a los datos del informe periódico de seguridad.

Los datos públicos del Centro Monitorización de Farmacovigilancia de la OMS en Uppsala a diciembre de 2017 informan 4.045 reacciones adversas cardiovasculares notificadas, que corresponden a un 9% de el total de reportes espontáneos por fingolimod. De estas, 1.188 corresponden a bradicardia, 737 a palpitaciones, 849 a bloqueo AV, 113 a extrasistolia ventricular, 98 a fibrilación auricular y 5 a fibrilación ventricular.<sup>10</sup>

La bradicardia fue identificada ya hace 6 años por la EMA como un efecto adverso de especial interés en el plan de gestión de riesgos al igual que la hipertensión, elevación de las transaminasas hepáticas, edema macular, infecciones y cáncer de piel.<sup>9</sup>

Por lo tanto la AEMPS recomienda contraindicar el uso de fingolimod en pacientes con:

- Antecedentes de infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada, o insuficiencia cardíaca clase III/IV de la New York Heart Association en los seis meses previos.
- Arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento con antiarrítmicos de la clase Ia o clase III.
- Portadores de intervalo QT basal mayor a 500 milisegundos.
- Portadores de bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz II o de tercer grado así como síndrome del seno enfermo sin marcapaso.

La misma alerta hace énfasis nuevamente en la asociación de fingolimod con el potencial riesgo de carcinoma de células basales, aparición de linfomas, melanoma maligno y Sarcoma de Kaposi debido a su efecto inmunosupresor. Está además predispone a infecciones

Frente a esto se recomienda a los profesionales sanitarios <sup>1</sup>:

- Advertir a los pacientes que no se expongan a la luz solar sin protección, contraindicar fototerapia con radiación UVB así como la fotoquimioterapia PUVA.
- Vigilar lesiones cutáneas sospechosas y realizar una evaluación de la piel al inicio del tratamiento y luego cada 6-12 meses según criterio clínico.

No queda duda que en los últimos años se ha avanzado en el desarrollo del tratamiento de la EM. Existe interés tanto de la comunidad médica, grupos de pacientes, industria farmacéutica y entidades reguladoras del medicamento en encontrar el tratamiento ideal que modifique el curso de la enfermedad. A pesar de que sea una necesidad, la prudencia en las evaluaciones que incluye la monitorización de los potenciales riesgos identificados con farmacovigilancia activa en la práctica habitual, hace que la selección de la terapéutica sea razonada.

#### Bibliografía:

1. Fingolimod. Nuevas contraindicaciones de uso en pacientes con patología cardíaca subyacente y recomendaciones de revisiones dermatológicas. AEMPS. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH\\_FV\\_11-2017-gilenya.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_11-2017-gilenya.pdf)
2. Oheninger Gatti C et al. Esclerosis Múltiple. Nuevos conceptos etiopatogénicos. Fundamentos diagnósticos y terapéuticos. Montevideo ARENA, 2004.
3. Alan M Krensky, William M Bennett, Flavio Vicenti. Inmunodepresores e inmunoestimulantes. En: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis & Therapeutics, 12th edition, 2011.
4. Ficha técnica de Rebif® Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000136/WC500048681.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf)
5. Ficha técnica Avonex® Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000102/WC500029425.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf)
6. Tratamiento de la esclerosis múltiple con interferón Beta y Acetato de Glatiramer. FNR, Diciembre 2008.
7. Farmacología Humana, Florez J; Cap. 24, Farmacología de la respuesta inmunitaria; M.A. Hurlé. 6ta. Edición. 2014.
8. Ficha técnica Gilenya® Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf)
9. EuropeanPublicAssessmentReportGilenya, disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002202/WC500169449.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002202/WC500169449.pdf)
10. Vigiaccess. Centro Monitorización de Uppsala. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>