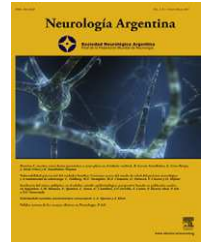




Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Revisión

Fingolimod: un nuevo enfoque en el tratamiento de la esclerosis múltiple

Nora Fernández Liguori^a, Gustavo Seifer^{b,c,*}, Andres M. Villa^{b,c,d} y Orlando Garcea^{b,c,d}

^a Sección de Neurología, Hospital Tornú, Buenos Aires, Argentina

^b Centro Universitario de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

^c División de Neurología, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

^d Clínica de Esclerosis Múltiple y Enfermedades Desmielinizantes, División Neurología, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de enero de 2012

Aceptado el 7 de mayo de 2012

On-line el 18 de junio de 2012

Palabras clave:

Fingolimod

Gilenya®

Esclerosis múltiple

Brote

Linfocito

Sistema inmune

Neuroinmunología

R E S U M E N

Los tratamientos modificadores de la enfermedad inyectables para la esclerosis múltiple recurrente remitente tienen una eficacia discreta, pero un conocido perfil de seguridad avalado por varios años de uso en la práctica clínica. Tienen la incomodidad de la vía de administración y de los conocidos efectos adversos en el sitio de punción así como del síndrome pseudogripal.

En los últimos tiempos ha empezado a cambiar el paradigma de tratamiento con el desarrollo de fármacos orales y anticuerpo monoclonales. Se ha mejorado significativamente el nivel de eficacia frente a la enfermedad, pero también obliga al neurólogo tratante a conocer el manejo y los efectos adversos de estos fármacos.

Los fármacos orales probablemente mejoren los niveles de adherencia al tratamiento, traduciéndose esto en un mejor control de la enfermedad.

Fingolimod es el primer fármaco oral aprobado en el mundo para el tratamiento de las formas recurrentes de la enfermedad. Es un análogo de la esfingosina que produce una retención rápida, selectiva y reversible de los linfocitos dentro de los ganglios linfáticos, produciendo consecuentemente una menor invasión de linfocitos autorreactivos al sistema nervioso central, y por lo tanto, daño inflamatorio.

La presente revisión intenta resumir los conocimientos actuales del fingolimod en cuanto a su mecanismo de acción, eficacia y seguridad.

© 2012 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Fingolimod: a new approach in the treatment of multiple sclerosis

A B S T R A C T

The injectable disease-modifying treatments for relapsing remitting multiple sclerosis have a discreet efficacy, but a known safety profile backed by several years of use in clinical practice. They have the discomfort of the route of administration and known adverse effects on the puncture site and flu-like syndrome.

Keywords:

Fingolimod

Gilenya®

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: seifergustavo@yahoo.com.ar (G. Seifer).

Multiple sclerosis
Relapse
Lymphocyte
Immune system
Neuroimmunology

In recent times has begun to change the treatment paradigm to the development of oral drugs and monoclonal antibodies. It has significantly improved the level of efficacy against the disease, but also requires the treating neurologist to know the management and the adverse effects of these drugs.

The oral drugs are likely to improve levels of adherence to treatment, resulting in better control of the disease.

Fingolimod is the first oral drug worldwide approved for the treatment of relapsing forms of the disease. It is a sphingosine analog that produces a rapid, selective and reversible retention of lymphocytes within the lymph nodes, consequently producing less autoreactive lymphocytes invading the central nervous system, and therefore inflammatory damage.

This review attempts to summarize current knowledge of fingolimod in their mechanism of action, efficacy and safety.

© 2012 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad de probable etiología autoinmune crónica del sistema nervioso central (SNC) que se caracteriza por inflamación que conduce a la desmielinización, astrogliosis y pérdida de oligodendrocitos y neuronas¹. La esclerosis múltiple es la principal causa de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes, que afecta a un estimado de 2,5 millones personas en todo el mundo. La prevalencia es mayor en la raza blanca, con altas tasas de prevalencia reportadas en Europa, península escandinava, Canadá, EE. UU., Australia, Nueva Zelanda y el norte de Asia^{2,3}. Nuestro país presenta una prevalencia media de entre 14 a 19,8/100.000 habitantes traduciéndose en cerca de 6.000 personas con EM a lo largo de nuestro territorio⁴. La mayoría de los pacientes se diagnostican entre las edades de 20 y 40 años (relación mujer-hombre de 2:1)². En el momento del diagnóstico, el ~ 85% de los pacientes tienen EM remitente-recidivante (EMRR), que se caracteriza por exacerbaciones o brotes agudos de disfunción neurológica recurrentes (recaídas), seguidas de recuperación. Una proporción importante (42-57%) de las recaídas puede dar lugar a una recuperación incompleta de la función con discapacidad permanente⁵. Dentro de los 6-10 años de evolución, el 30-40% de los pacientes con EMRR han progresado a la forma secundaria progresiva (EMSP), con un menor componente inflamatorio y mayor neurodegeneración⁶. La EMSP se presenta con una progresión constante de la discapacidad, con o sin recaídas superpuestas.

Las estrategias de tratamiento para la EM por lo general implican el control de los síntomas y el uso de tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) para reducir la frecuencia de recaídas y lentificar la progresión de la discapacidad. Los TME actuales son los interferones- β (IFN- β ; IFN- β 1a intramuscular, Avonex® de Biogen Idec; IFN- β 1a subcutáneo, Rebif® de Merck Serono; IFN- β 1b subcutáneo, Betaferon® de Bayer) y acetato de glatiramer subcutáneo (Copaxone®, Tuteur) que proporcionan una reducción del ~ 30-35% en la tasa de recaídas comparados con placebo a 2 años⁷⁻¹⁰. El IFN- β 1a también ha demostrado reducir la progresión de la discapacidad en pacientes con EMRR¹¹. Estos fármacos se administran por medio de inyecciones (con esquemas de dosis subcutáneas diarias hasta inyecciones intramusculares semanales). Los efectos secundarios más frecuentes son síntomas

de tipo pseudogripal (*flu like*) y en el lugar de inyección, que pueden afectar la tolerabilidad y la adherencia¹². Efectos adversos menos comunes incluyen alteraciones de la química hepática y citopenias¹³.

Más recientemente se ha aprobado, el natalizumab (Tysabri®, Elan/Biogen Idec), un anticuerpo monoclonal humanizado específico para la subunidad α 4 de la integrina α 4 β 1 (también conocido como VLA-4) que impide de esta manera la adhesión y posterior pase de linfocitos al SNC¹⁴. Se administra a través de infusiones intravenosas lentas mensuales. Otros anticuerpo monoclonales se hallan en fase de estudio como es el caso de rituximab, alemtuzumab, ocrelizumab, ofatumumab¹⁵, así como también moléculas de administración oral como laquinimod, teriflunamida, fumarato¹⁶.

Dadas las limitaciones de las terapias disponibles actualmente, los esfuerzos en los últimos años se han focalizado en el desarrollo de tratamientos orales para la EM, que podrían ofrecer un tratamiento más eficaz y más adherente.

El fingolimod (Gilenya®, Novartis) es la primera medicación oral aprobada (FDA, 21 de septiembre 2010 y ANMAT 29 de abril 2011) para el tratamiento de primera línea para EMRR. Si bien el programa de desarrollo de Gilenya® en EM es el más grande hasta la fecha, la agencia europea (EMA) tuvo una mayor cautela, aprobándola como fármaco de segunda elección para aquellos pacientes sin respuesta a los tratamientos estándares hasta la fecha y para aquellos que presentan una EM agresiva desde su inicio.

Mecanismo de acción

El fingolimod se desarrolló entre 1995 y 1996, por una derivación química de un metabolito fúngico, la miriocina¹⁷. Es un análogo estructural de la esfingosina, un metabolito de la esfingomielina. Ambas sustancias, el fingolimod y la esfingosina son sustrato de una enzima intracelular la esfingocinasa 2¹⁸⁻²⁰, la cual fosforila ambas sustancias convirtiéndolas en sus metabolitos activos fosforilados, esfingosina fosfato y fingolimod fosfato (fig. 1)

El fingolimod se administra en dosis de 0,5 mg en una única toma diaria. Presenta una muy alta biodisponibilidad oral que no es interferida por la ingesta de alimentos. Su vida media ronda los 7 días y tarda en eliminarse del cuerpo, una vez

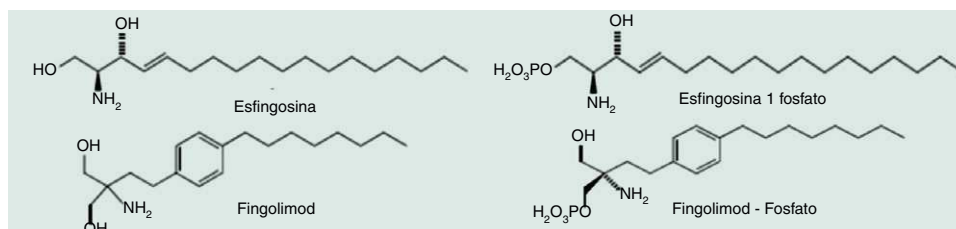


Figura 1 – Estructura química.

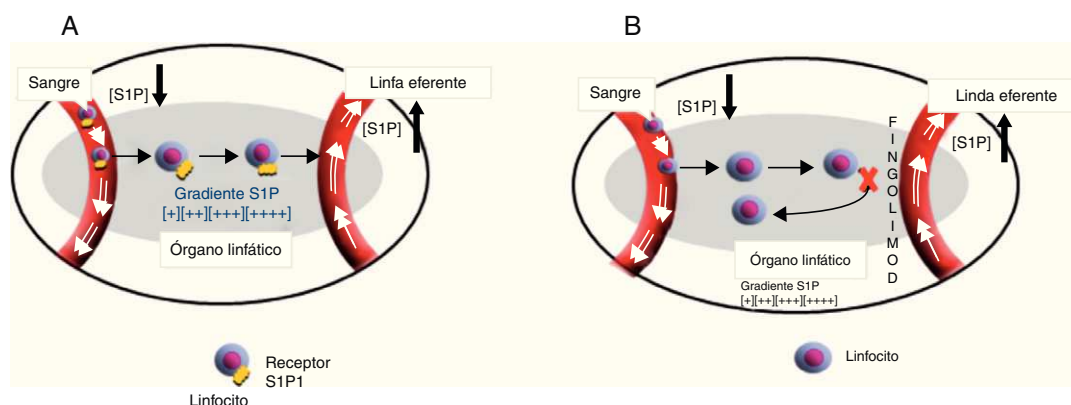


Figura 2 – Efecto del fingolimod sobre la circulación de linfocitos. A) Situación normal, sin droga. B) Situación con fingolimod. Fingolimod produce una retención reversible y selectiva de los linfocitos naive y linfocitos centrales de memoria.

suspendida, 45 días aproximadamente. No genera anticuerpos neutralizantes.

En estudios iniciales se planteó la posibilidad de que el fingolimod pudiera interferir con el tráfico de células T más que en su activación²¹⁻²³.

A través de bioensayos de unión al receptor y de función se han descrito 5 subtipos de receptor de 7 segmentos de transmembrana de esfingosina 1 fosfato (S1P₁–S1P₅), de los cuales el fingolimod fosfato es agonista de los subtipos S1P₁, S1P₃, S1P₄, S1P₅, siendo su afinidad por el subtipo 2 muy baja²⁴. Cuando el fingolimod se une a los receptores de S1P se produce la internalización y destrucción del receptor, quedando la célula sin receptores disponibles para la acción de la sustancia endógena, esfingosina^{25,26}. Los receptores de esfingosina 1 fosfato están ampliamente distribuidos en diferentes tipos celulares²⁷ (tabla 1).

Normalmente menos del 2% de los linfocitos recirculan entre la sangre periférica y los ganglios linfáticos, siendo el egreso desde los ganglios linfáticos un proceso S1P dependiente. Cuando el fingolimod actúa sobre los linfocitos T naive (Tn) o linfocitos T centrales de memoria (TCM), estos son retenidos reversiblemente dentro de los ganglios linfáticos²⁸⁻³¹, con la consecuencia de tener menos linfocitos autorreactivos circulantes y por lo tanto menos de esos linfocitos podrán pasar al SNC generando el daño inflamatorio. En este caso, los Tn y TCM pierden la señalización de salida de los ganglios linfáticos (señal S1P, mediada por el receptor S1P) y mantienen una señalización de «homing» o retención dentro del ganglio linfático que es la señal CCR7^{32,33}. Los linfocitos T efectores de memoria (TEM), que tiene funciones efectoras inmediatas y que no recirculan entre sangre y ganglios linfáticos³⁴⁻³⁶, sino

que se alojan en tejidos realizando inmunovigilancia, no son afectados por el fingolimod (fig. 2)

Esta preservación selectiva de la función inmune efectora es la explicación de la no mayor incidencia de infecciones en los estudios pivotaes fase III. Frente a la suspensión del fingolimod, los linfocitos vuelven a la circulación general en un lapso promedio de 1 a 2 meses, siendo totalmente funcionales (fig. 3). El fingolimod, por lo tanto produce una linfopenia por distribución reversible de los linfocitos dentro de los ganglios linfáticos; si dicha linfopenia es menor o igual a 200 linfocitos/mm³ se aconseja la suspensión del tratamiento para la recuperación a valores basales.

Teniendo en cuenta que el fingolimod es una molécula lipofílica y que las neuronas y células gliales expresan receptores S1P, la evidencia actual de un posible rol directo sobre el SNC,

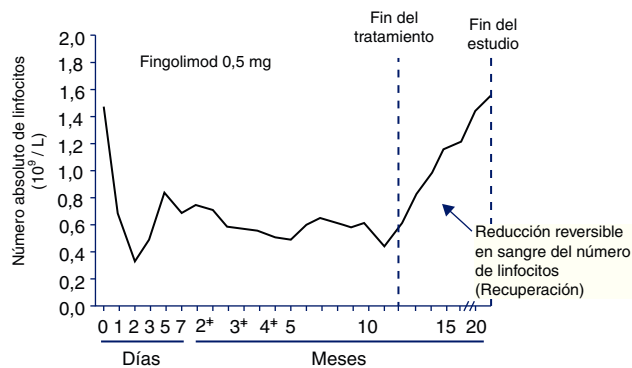


Figura 3 – Frente a la suspensión de fingolimod los niveles de linfocitos se recuperan en un lapso aproximado de 2 meses.

Tabla 1 – Receptores

Receptor	Unión a fingolimod-P (nM)	Expresión (ARNm)	Funciones claves
S1P ₁	0,3	Linfocitos Neuronas Endotelio Miocitos	Salida de linfocitos de los nodos linfáticos/Migración de astrocitos/Modulación/Tono vasomotor/Frecuencia cardíaca
S1P ₂	> 10.000		Tono vasomotor
S1P ₃	3,0		Migración de astrocitos/Modulación/Tono vasomotor/Frecuencia cardíaca
S1P ₄	0,3		Desconocido
S1P ₅	0,3		Modulación

S1P: esfingosina 1 fosfato.

cumpliendo algún papel neuroprotector, de remielinización o reparación surge de modelos animales de encefalitis alérgica experimental, siendo esto aún un dato a comprobar en seres humanos³⁷⁻³⁹.

Eficacia y seguridad

Los datos de eficacia y seguridad de fingolimod, que se presentaron y condujeron a su aprobación por los entes regulatorios, surgen del programa más grande de ensayos clínicos (trials) en EM presentados a los entes regulatorios, incluyendo, el estudio fase II y los 2 estudios fase III^{40,41}.

Los 2 estudios fase III aleatorizados, doble ciego, fueron TRANSFORMS, estudio a un año con 1.292 pacientes, que evaluó fingolimod 1,25 mg/día versus fingolimod 0,5 mg/día versus un comparador activo, IFN- β 1a intramuscular semanal (Avonex[®]) y FREEDOMS, estudio a 2 años con 1.272 pacientes, que evaluó fingolimod 1,25 mg/día versus fingolimod 0,5 mg/día versus placebo. Ambos estudios tuvieron sus fases de extensión ya finalizadas.

El objetivo primario de ambos estudios fue evaluar la tasa anualizada de recaídas (TAR) y los objetivos secundarios fueron la ausencia de recaídas, ausencia de progresión de discapacidad, número de lesiones T1 gadolinio positivas, nuevas lesiones en T2 y cambio del volumen cerebral.

Eficacia

Tasa anualizada de recaídas

Fingolimod demostró reducir la tasa anualizada de recaídas (TAR) versus Avonex[®] en un 52% (0,33 vs 0,16; $p < 0,001$)

y versus placebo en un 54% (0,40 vs 0,18; $p < 0,001$); a su vez demostró reducir significativamente la TAR que requieren internación en un 71% versus Avonex[®] (0,077 vs 0,022; $p = 0,001$) (fig. 4).

Se observó un aumento de los pacientes libres de recaídas versus placebo en un 70% (46 vs 70%; $p < 0,001$)

En aquellos pacientes que suspendieron la medicación no se observó un aumento o rebote de la actividad de la enfermedad por encima de su parámetro basal previo.

Progresión de la discapacidad

En el estudio FREEDOMS a 2 años se observó una disminución de la progresión de la discapacidad confirmada a 3 y 6 meses del 30 y del 37% respectivamente (hazard ratio 0,70; $p < 0,05$ y hazard ratio 0,63; $p < 0,05$ respectivamente) (fig. 5). En el estudio TRANSFORMS, la diferencia en progresión de discapacidad no pudo mostrar diferencias estadísticamente significativas, lo cual puede ser explicado por 2 razones, el estudio se planeó a un año, siendo este lapso insuficiente para demostrar progresión o no de discapacidad, y como segunda causa, en este estudio el comparador es una molécula activa.

Parámetros de resonancia magnética

El número de lesiones que toman gadolinio en la secuencia T1 de la resonancia magnética (RM) se redujeron en forma estadísticamente significativa en ambos estudios fase III. La reducción versus Avonex[®] fue del 55% (0,51 vs 0,23; $p < 0,001$) y versus placebo fue del 82% (1,1 vs 0,2; $p < 0,001$). También en ambos estudios se redujeron el número de nuevas lesiones en la secuencia T2 de la RM, versus Avonex[®] del 35% (2,6 vs 1,7; $p = 0,004$) y versus placebo del 74% (9,8 vs 2,5; $p < 0,001$).

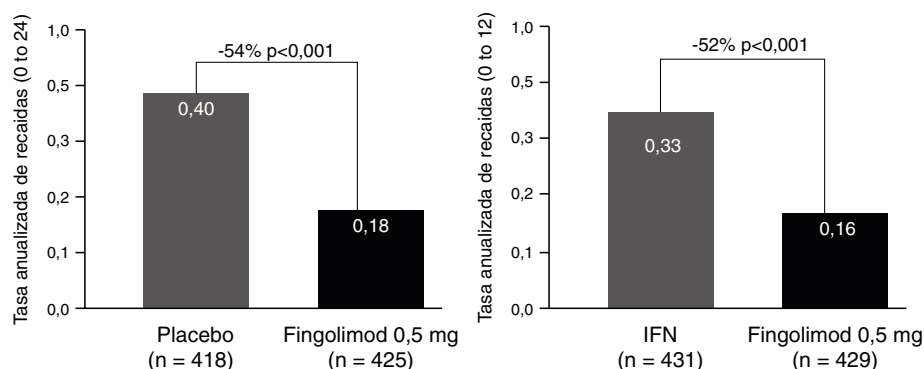


Figura 4 – Izquierda: reducción de la tasa anualizada de recaídas a 2 años en el estudio FREEDOMS. Derecha: reducción de la tasa anualizada de recaídas a un año versus IFN- β 1a intramuscular.

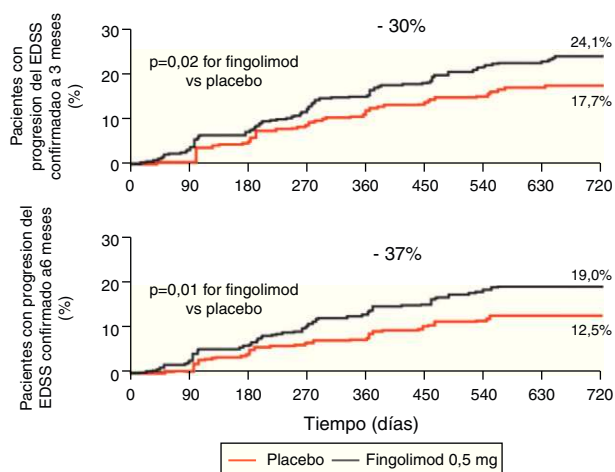


Figura 5 – Disminución del riesgo de discapacidad confirmada a 3 y a 6 meses, versus placebo, estudio FREEDOMS.

Se sabe que los pacientes con EM presentan un índice de atrofia cerebral mayor que la población sana. A este dato se le prestó especial interés, ya que es considerado un probable predictor de discapacidad a medio y largo plazo. Fingolimod logró reducir la tasa de atrofia cerebral en un 35% versus placebo (-1,31 vs -0,84, $p < 0,001$), siendo esta reducción frente a Avonex® del 31% (0,45 vs 0,31; $p < 0,001$). Este beneficio del fingolimod fue independiente del nivel de actividad inflamatoria previa.

Fingolimod demostró en ambos estudios fase III ser estadísticamente favorable versus sus comparadores en los objetivos de reducción de la TAR y parámetros de RM (lesiones y tasa de atrofia cerebral); el objetivo de demostrar menor progresión de discapacidad solo pudo objetivarse en el estudio FREEDOMS, sin ser este estadísticamente significativo en el estudio TRANSFORMS (fig. 6).

Seguridad

Como en toda molécula nueva, se prestó especial interés al reporte y registro de eventos adversos. En líneas generales el fármaco fue bien tolerado y su perfil de seguridad es conocido. Aún faltan datos de seguridad a largo plazo.

La incidencia de efectos adversos en la rama de fingolimod 0,5 mg/día del estudio FREEDOMS fue del 94,4% y en la rama placebo del 92,6%. El 13,4% de los pacientes en la rama placebo y el 10,1% en la rama con fingolimod 0,5 mg/día presentaron algún evento adverso serio (en todas las ramas de fingolimod 0,5 mg/día fue del 9,4%). No hubo diferencias en la tasa de discontinuación del fármaco, entre el 7 y el 8% tanto con fingolimod 0,5 mg/día (todas las ramas) como con placebo. Los eventos adversos más frecuentes fueron infecciones de vías áreas superiores y cefalea (tabla 2).

Durante el reporte parcial de datos surgieron eventos adversos que llevaron, cuando se finalizaron los estudios, al análisis detallado de los mismos; estos fueron: bradicardia, bloqueo auriculo-ventricular (AV), edema macular, neoplasias, infecciones, linfopenia, elevación de las transaminasas.

Bradicardia y bloqueo auriculo-ventricular

Por acción del fingolimod sobre los receptores S1P₁ del miocito cardíaco, este puede reducir la frecuencia cardíaca en promedio en 8 latidos por minuto (lpm). Este efecto similar colinérgico que posee la medicación solo se observa durante la primera toma de la misma, comienza a las 2 h, es máximo a las 4 h de la primera toma y comienza a revertirse a las 6 h (tabla 3). Solo el 0,5% de las bradicardias fue sintomática y dichos síntomas fueron leves (3 casos) y moderado (un caso).

Con la dosis de fingolimod 0,5 mg se observó en forma infrecuente (4,7%) un bloqueo AV de primer grado, siendo el bloqueo AV de segundo grado mucho menos frecuente (02%). Este efecto también es transitorio y en la enorme mayoría de los casos asintomático.

Si bien no se aconseja el uso concomitante de antiarrítmicos clase III y IA por la posibilidad de torsades de pointes, hay que aclarar que en los estudios pivotaes no se incluyeron pacientes cardiológicos, infarto agudo de miocardio, historia de síncope, enfermedad de nodo, etcétera.

En el uso crónico, durante de 2 meses se observó un leve aumento de la tensión arterial sistólica de 2 mmHg y de 1 mmHg en la tensión arterial diastólica, sin relevancia clínica inicial.

Teniendo en cuenta estos efectos cardiovasculares transitorios de la medicación, se sugiere la observación de la primera toma de la medicación durante 6 h en un centro de salud.

Durante la etapa de postaprobación de fingolimod (Gilenya®), con casi 36.000 pacientes en tratamiento a nivel mundial hasta la fecha, se reportaron 2 muertes súbitas⁴². Ambos pacientes estaban polimedicados y tenían múltiples antecedentes de salud, como por ejemplo, accidente cerebrovascular, asma, antecedentes familiares de muerte súbita y uno de los pacientes se encontraba en tratamiento con metoprolol y amlodipina. En ambos casos la observación de las 6 h ocurrió sin nada que remarcar.

Infecciones

La tasa general de infecciones fue del 72% y de infecciones severas fue del 2%, ambos porcentaje son similares en las ramas de fingolimod 0,5 mg/día y en placebo. Las infecciones respiratorias bajas, bronquitis, fueron más frecuentes en los pacientes que tomaban fingolimod 0,5 mg/día y no hubo diferencias significativas en la incidencia de infecciones herpéticas. Hasta la fecha no se han observados casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (tabla 2).

Hubo 2 fallecimientos de causa infecciosa, ambos en el estudio TRANSFORMS. Un paciente fallece a causa de una encefalitis herpética y el otro por una varicela diseminada, que no presentaba serología para varicela. Ambos casos ocurrieron en las ramas de fingolimod 1,25 mg/día, fueron inicialmente mal interpretados, siendo inmunosuprimidos con corticoides y después de una semana al confirmarse la causa infecciosa de su empeoramiento clínico recibieron aciclovir intravenoso. Hasta la fecha no se han registrado fallecimientos en los pacientes que ingieren la dosis de fingolimod 0,5 mg/día. Teniendo en cuenta estos casos fatales de infecciones herpéticas, antes de iniciar el tratamiento se aconseja realizar un chequeo de la serología para virus varicela zoster; si dicha serología es negativa, se aconseja en forma empírica vacunar

Objetivo	Freedoms Fingolimod 0,5 mg (2 años) vs placebo	Transforms Fingolimod 0,5 mg (1 año) vc IFNβ-1a IM
TAR (↓)	54%***	52%***
Tiempo a recaída (↑)	52%***	48%***
Ptes. libres de recaídas(↑)	49%***	18%***
Riesgo de progresión de discapacidad confirmada a 3 meses (↓)	30%*	29%
Riesgo de progresión de discapacidad confirmada a 3 meses (↓)	37%**	—
z-score del MSFC, diferencia promedio (↑)	0,09*	0,07*
Carga lesional en T2 (↓)	74%***	35%**
Lesiones Gd+ (↓)	82%***	55%***
Pérdida de volumen cerebral (↓)	38%***	40%***

Figura 6 – Resumen de los objetivos primarios y secundarios del fingolimod en ambos estudios fase III. * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

al paciente, esperar un mes a que realice la seroconversión de IgM a IgG y luego iniciar el tratamiento.

Edema macular

El edema macular se presentó en el 0,4% de los casos, no se registraron casos en el estudio FREEDOMS. La mayoría (75%)

ocurrió en los primeros 4 meses de iniciado el tratamiento, pudiendo cursar en forma asintomática o sintomática (visión borrosa). Este efecto adverso fue más frecuente en mujeres y los antecedentes de diabetes o uveítis constituyen, no una contraindicación, sino factores de mayor riesgo. Los pacientes deben tener una evaluación oftalmológica, que incluya fondo

Tabla 2 – Listado de eventos adversos más frecuentes con el uso de fingolimod

Eventos adversos, n (%)	IFN-β 1a intramuscular (n = 431)	Fingolimod 0,5 mg (n = 429)	Fingolimod 1,25 mg (n = 420)
Nasofaringitis	88 (20,4)	88 (20,4)	93 (22,1)
Infecciones de vías áreas superiores	27 (6,3)	31 (7,2)	36 (8,6)
Influenza	32 (7,4)	29 (6,8)	28 (6,7)
Infecciones del tracto urinario	22 (5,1)	26 (6,1)	24 (5,7)
Cafalea	88 (20,4)	99 (23,1)	96 (22,9)
Mareos	21 (4,9)	24 (5,6)	23 (5,5)
Fatiga	45 (10,4)	44 (10,3)	59 (14,0)
Pirexia	77 (17,9)	18 (4,2)	15 (3,6)
Flu-like	169 (36,9)	15 (3,5)	15 (3,6)
Diarrea	21 (4,9)	32 (7,5)	35 (8,3)
Náuseas	29 (6,7)	40 (9,3)	28 (6,7)
Elevación de transaminasas	8 (1,9)	28 (6,5)	24 (5,7)
Dolor lumbar	23 (5,3)	26 (6,1)	27 (6,4)
Dolor en extremidades	28 (6,5)	21 (4,9)	20 (4,8)
Artralgias	24 (5,6)	12 (2,8)	17 (4,0)
Mialgias	44 (10,2)	14 (3,3)	14 (3,3)
Tos	16 (3,7)	20 (4,7)	30 (7,1)
Disnea	7 (1,6)	8 (1,9)	22 (5,2)

Tabla 3 – Reducción de la frecuencia cardíaca en ambos estudio fase III

	Fingolimod 0.5 mg (n = 54)	Fingolimod 1.25 mg (n = 849)	Placebo (n = 418)	IFN-β 1a intramuscular (n = 431)
< 35 lpm	0	1 (0,1)	0	1(0, 2)
35 - 39 lpm	0	6 (0,7)	0	0
40 - 44 lpm	12(1, 4)	22 (2,6)	1(0, 2)	0
45 - 54 lpm	150(17, 6)	244 (28,7)	26(6, 2)	11(2, 6)
55 - 64 lpm	419(49, 1)	423 (49,8)	156(37, 3)	141(32, 7)
> 64 lpm	270(31, 6)	152 (17,9)	235(56, 2)	276(64, 0)

de ojo y agudeza visual, antes de iniciar la medicación y a los 4 meses de iniciado el tratamiento. También deberá realizarse un chequeo oftalmológico siempre que el paciente desarrolle síntomas visuales compatibles con edema macular y/o cuando el médico tratante lo sugiera. La mayoría de los casos de edema macular se recuperan al suspender el tratamiento.

Elevación de enzimas hepáticas

La medicación se metaboliza por oxidación hepática a través de citocromos 4F. Estas enzimas son raramente usadas por otros fármacos, lo cual hace que fingolimod presente pocas interacciones a nivel hepático. El fingolimod puede elevar las enzimas hepáticas 3 veces su valor normal en un 8% de los casos, siendo las elevaciones mayores muy poco frecuentes. Dichas elevaciones ocurren principalmente en los primeros 4 meses del tratamiento y son reversibles, de ser necesario, con la suspensión del tratamiento.

Los estudios pivotaes y la evidencia clínica actual fuera de los estudios fase III no han demostrado hasta la fecha una mayor incidencia de neoplasias en los pacientes tratados con fingolimod 0,5 mg/día.

Contraindicaciones

No se aconseja su uso en pacientes que presentan cualquier tipo de inmunosupresión conocida (infecciosa, farmacológica o genética), pacientes que cursan con infecciones activas o neoplasias malignas en actividad, tampoco se aconseja su uso en embarazo, ni el amamantamiento, ya que se encuentra en leche materna en niveles más altos que las concentraciones plasmáticas. Se contraindica su uso en el fallo hepático severo (Child Pugh C). En el caso de una mujer en edad fértil que desee quedarse embarazada se aconseja, de acuerdo a la farmacodinamia de fingolimod, una suspensión previa del fármaco (wash-out) con una antelación de 2 a 3 meses.

Conclusiones

Los principales agentes de primera línea aprobados para el tratamiento de la EM (acetato de glatiramer y los IFN- β) poseen una eficacia moderada en la reducción de la tasa de recaídas y de la actividad inflamatoria medida por RM. Los eventos adversos frecuentes en el sitio de inyección (IFN- β y acetato de glatiramer), síntomas de tipo gripal (IFN- β), entre otros, pueden influir negativamente en la calidad de vida del paciente y en el cumplimiento del tratamiento. Las terapias de segunda línea (natalizumab y mitoxantrona), aunque más eficaces que el IFN- β y el acetato de glatiramer en la reducción de la tasa de recaídas, presentan un perfil de mayor toxicidad (por ejemplo, LMP, leucemia y cardiotoxicidad). La presencia de anticuerpos neutralizantes, lo cual puede resultar en una disminución sustancial en la eficacia, es una preocupación para los médicos tratantes y los pacientes tratados con natalizumab e IFN- β en particular los administrados por vía subcutánea. Debido a las limitaciones de estas terapias, existe una fuerte necesidad de un tratamiento para la EM que sea efectivo, cómodo en su administración y que tenga un mejor perfil de tolerabilidad.

Fingolimod 0,5 mg/día es un nuevo fármaco oral, recientemente aprobado como primera línea para el tratamiento

de las formas recidivantes de la EM. Es un modulador del receptor S1P que actúa como un antagonista funcional de los receptores S1P en los linfocitos, dando lugar a su internalización. Como resultado, los linfocitos no son capaces de salir de los órganos linfoides. A diferencia de otros agentes citotóxicos, el resultado es una redistribución reversible de los linfocitos circulantes. Los TEM, responsables de la vigilancia inmune, parecen no ser afectados.

La eficacia de fingolimod y su buen perfil de seguridad para EMRR se han establecido en un estudio fase II y 2 estudios fase III multicéntricos a gran escala. Contra placebo (estudio FREEDOMS), fingolimod mostró en forma estadísticamente significativa una reducción de las tasas de recaídas, progresión de la discapacidad y las medidas de RM de la actividad inflamatoria de la enfermedad. También demostró una disminución de la progresión de la atrofia cerebral en la RM. En el ensayo que compara fingolimod e IFN- β 1a a bajas dosis (estudio TRANSFORMS), fingolimod demostró que los pacientes tratados tuvieron una menor tasa de recaídas y una reducción en la cantidad de nuevas lesiones en comparación con IFN- β 1a en forma estadísticamente significativa.

La administración de fingolimod puede estar asociada a un perfil de eventos adversos conocidos, habitualmente leves y transitorios, entre ellos un efecto de primera dosis consistente en una disminución de la frecuencia cardíaca, generalmente asintomática, transitoria y reversible, por lo que se aconseja la observación durante 6 h de la primera dosis. También debe mencionarse que como todo medicamento de reciente aprobación son necesarios estudios de posmarketing y/o farmacovigilancia para la detección de efectos adversos infrecuentes que podrían verse durante la exposición durante períodos más largos de tiempo y/o en un mayor número de pacientes tratados⁴³.

Conflicto de intereses

Gustavo Seifer es asesor científico (MSL) para Novartis Argentina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002;359:1221-31.
2. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci*. 2001;22:117-39.
3. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:938-52.
4. Cristiano E, Patrucco L, Rojas JI, Cáceres F, Carrá A, Correale J, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Buenos Aires: Argentina using the capture-recapture method. *Eur J Neurol*. 2009;16:183-7.
5. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology*. 2003;61:1528-32.
6. Weinshenker BG, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989;112 Pt 1:133-46.
7. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon

- beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet*. 1998;352:1498–504.
8. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993;43:655–61.
 9. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. 1996;39:285–94.
 10. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995;45:1268–76.
 11. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*. 2002;58:169–78.
 12. Patti F. Optimizing the benefit of multiple sclerosis therapy: the importance of treatment adherence. *Patient Prefer Adherence*. 2010;4:1–9.
 13. Rice GP, Incurvaia B, Munari L, Ebers G, Polman C, D'Amico R, et al. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;CD002002.
 14. Putzki N, Baranwal MK, Tettenborn B, Limmroth V, Kreuzfelder E. Effects of natalizumab on circulating B cells: T regulatory cells and natural killer cells. *Eur Neurol*. 2010;63:311–7.
 15. Buttmann M. Treating multiple sclerosis with monoclonal antibodies: a 2010 update. *Expert Rev Neurother*. 2010;10:791–809.
 16. Niino M, Sasaki H. Update on the treatment options for multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6:77–88.
 17. Suzuki S, Li XK, Enosawa S, Shinomiya T. A new immunosuppressant: FTY720, induces bcl-2-associated apoptotic cell death in human lymphocytes. *Immunology*. 1996;89:518–23.
 18. Payne SG, Oskeritzian CA, Griffiths R, Subramanian P, Barbour SE, Chalfant CE, et al. The immunosuppressant drug FTY720 inhibits cytosolic phospholipase A2 independently of sphingosine-1-phosphate receptors. *Blood*. 2007;109:1077–85.
 19. Bandhuvula P, Tam YY, Oskouian B, Saba JD. The immune modulator FTY720 inhibits sphingosine-1-phosphate lyase activity. *J Biol Chem*. 2005;280:33697–700.
 20. Albert R, Hinterding K, Brinkmann V, Guerini D, Müller-Hartwig C, Knecht H, et al. Novel immunomodulator FTY720 is phosphorylated in rats and humans to form a single stereoisomer. Identification: chemical proof, and biological characterization of the biologically active species and its enantiomer. *J Med Chem*. 2005;48:5373–7.
 21. Pinschewer DD, Ochsenbein AF, Odermatt B, Brinkmann V, Hengartner H, Zinkernagel RM. FTY720 immunosuppression impairs effector T cell peripheral homing without affecting induction: expansion, and memory. *J Immunol*. 2000;164:5761–70.
 22. Brinkmann V, Pinschewer D, Chiba K, Feng L. FTY720: a novel transplantation drug that modulates lymphocyte traffic rather than activation. *Trends Pharmacol Sci*. 2000;21:49–52.
 23. Mandala S, Hajdu R, Bergstrom J, Quackenbush E, Xie J, Milligan J, et al. Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists. *Science*. 2002;296:346–9.
 24. Brinkmann V, Davis MD, Heise CE, Albert R, Cottens S, Hof R, et al. The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol Chem*. 2002;277:21453–7.
 25. Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol Ther*. 2007;115:84–105.
 26. Mutoh T, Chun J. Lysophospholipid activation of G protein-coupled receptors. *Subcell Biochem*. 2008;49:269–97.
 27. Igarashi J, Michel T. Sphingosine-1-phosphate and modulation of vascular tone. *Cardiovasc Res*. 2009;82:212–20.
 28. Allende ML, Dreier JL, Mandala S, Proia RL. Expression of the sphingosine 1-phosphate receptor: S1P1, on T-cells controls thymic emigration. *J Biol Chem*. 2004;279:15396–401.
 29. Pham TH, Okada T, Matloubian M, Lo CG, Cyster JG. S1P1 receptor signaling overrides retention mediated by G alpha i-coupled receptors to promote T cell egress. *Immunity*. 2008;28:122–33.
 30. Pham TH, Baluk P, Xu Y, Grigorova I, Bankovich AJ, Pappu R, et al. Lymphatic endothelial cell sphingosine kinase activity is required for lymphocyte egress and lymphatic patterning. *J Exp Med*. 2010;207:17–27.
 31. Metzler B, Gfeller P, Wiczorek G, Li J, Nueslein-Hildesheim B, Katopodis A, et al. Modulation of T cell homeostasis and alloreactivity under continuous FTY720 exposure. *Int Immunol*. 2008;20:633–44.
 32. Wehrli N, Legler DF, Finke D, Toellner KM, Loetscher P, Baggiolini M, et al. Changing responsiveness to chemokines allows medullary plasmablasts to leave lymph nodes. *Eur J Immunol*. 2001;31:609–16.
 33. Thangada S, Khanna KM, Blaho VA, Oo ML, Im DS, Guo C, et al. Cell-surface residence of sphingosine 1-phosphate receptor 1 on lymphocytes determines lymphocyte egress kinetics. *J Exp Med*. 2010;207:1475–83.
 34. Sallusto F, Geginat J, Lanzavecchia A. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:745–63.
 35. Lanzavecchia A, Sallusto F. Dynamics of T lymphocyte responses: intermediates, effectors, and memory cells. *Science*. 2000;290:92–7.
 36. Sallusto F, Lenig D, Förster R, Lipp M, Lanzavecchia A. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature*. 1999;401:708–12.
 37. Balatoni B, Storch MK, Swoboda EM, Schönborn V, Kozziel A, Lambrou GN, et al. FTY720 sustains and restores neuronal function in the DA rat model of MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Res Bull*. 2007;74:307–16.
 38. Webb M, Tham CS, Lin FF, Lariosa-Willingham K, Yu N, Hale J, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor agonists attenuate relapsing-remitting experimental autoimmune encephalitis in SJL mice. *J Neuroimmunol*. 2004;153:108–21.
 39. Kataoka H, Sugahara K, Shimano K, Teshima K, Koyama M, Fukunari A, et al. FTY720: sphingosine 1-phosphate receptor modulator, ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibition of T cell infiltration. *Cell Mol Immunol*. 2005;2:439–48.
 40. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362:387–401.
 41. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362:402–15.
 42. Lindsey J, Haden-Pinneri K, Memon N, Buja L. Sudden unexpected death on fingolimod. *Mult Scler*. 2012;18:257.
 43. Warnke C, Stüve O, Hartung HP, Fogdell-Hahn A, Kieseier BC. Critical appraisal of the role of fingolimod in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:519–27.