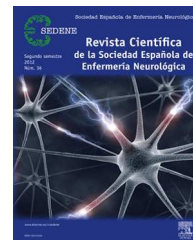


Enfermería Neurológica

www.elsevier.es/rcsedene



ORIGINAL

Nuestra experiencia con fingolimod



Yolanda Rodríguez Vicente*, Carmen Garrido Segovia, Elena Macías Cortes, Mercedes Martínez Rodríguez, Inmaculada Martínez Porcel, María Belén Cabezas González y María del Mar López Santos

Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

Recibido el 4 de febrero de 2014; aceptado el 8 de junio de 2014

Disponible en Internet el 1 de julio de 2014

PALABRAS CLAVE

Bradicardia;
Esclerosis múltiple
remitente
recurrente;
Fingolimod;
Seguridad
cardiológica

Resumen

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad degenerativa progresiva y autoinmune que se caracteriza por la neuroinflamación del sistema nervioso central. Fingolimod es un medicamento comercializado en la Unión Europea en marzo de 2011 como primer tratamiento oral para la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) muy activa o de rápida evolución. Se recomienda el protocolo de primera dosis por el efecto de bradicardia o posibles bloqueos cardíacos, monitorizando al paciente las 6 horas tras la primera dosis de fingolimod, realizando electrocardiograma (ECG) basal y posterior a las 6 horas; con la toma de frecuencia cardíaca (FC) y tensión arterial (TA) horaria.

Objetivo: Valorar la seguridad cardiológica inmediata de fingolimod.

Método: A través de los registros ECG, la gráfica de constantes y el registro de pacientes de EM desde agosto 2011 hasta octubre 2013, hemos recogido tratamiento anterior a fingolimod, ECG normal o no, bradicardia medicada o no, prolongación de las 6 h de protocolo e interrupción de tratamiento.

Resultados: En total han comenzado tratamiento con fingolimod en nuestra unidad 42 pacientes. Quince pacientes habían sido tratados con natalizumab previamente (motivo del cambio: 8 por virus JC+, 3 por reacción de hipersensibilidad, 4 por respuesta inadecuada). Cuarenta de cuarenta y dos presentaron bradicardia asintomática, ninguno precisó tratamiento. Cinco de cuarenta y dos precisaron prolongar el tiempo de monitorización. Se suspendió el tratamiento con fingolimod durante su seguimiento a 3 pacientes, 2 lo reanudaron y uno de ellos restableció interferón beta.

Conclusión: La seguridad cardiológica inmediata de fingolimod es muy buena.

© 2014 Sociedad Española de Enfermería Neurológica. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jomaludo085@hotmail.com (Y. Rodríguez Vicente).

KEYWORDS

Bradycardia;
Relapsing Remitting
Multiple Sclerosis;
Fingolimod;
Cardiac safety

Experience with fingolimod**Abstract**

Introduction: Multiple Sclerosis (M.S.) is a progressive, autoimmune degenerative disease that is characterized by central nervous system neuro-inflammation. Fingolimod is a medicinal product that has been marketed in the European Union since March 2011, as the first oral treatment for very active and rapidly evolving Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. A first dose 6 hour protocol is recommended, due to the effect of bradycardia or heart blockages. This includes monitoring the patient for 6 hours after the first dose of Fingolimod, with an electrocardiogram being performed at baseline and at 6 hours, as well as monitoring the heart rate and blood pressure.

Objective: To assess the immediate cardiac safety of Fingolimod.

Method: A record was made of the electrocardiograms, the vital constants graph, and records from the MS patient register from August 2011 to October 2013, as well as those recorded prior to Fingolimod treatment (normal or abnormal electrocardiogram, or medicated or non-medicated bradycardia, prolongation of the 6 h of Protocol, and interruption of treatment).

Results: A total 42 patients have started treatment with Fingolimod in our unit. Of this total, 15 patients had been treated with Natalizumab previously (reason for the change: 8 by JC Virus, 3 by hypersensitivity reaction, and inadequate response 4). Asymptomatic bradycardia was observed in 40/42 patients, with none needing treatment. A longer monitoring time was required in 5/42. Treatment was suspended with Fingolimod during follow-up in 3 patients, resumed in 2, and 1 of them re-established with Interferon beta.

Conclusion: The immediate cardiac safety of Fingolimod is very good.

© 2014 Sociedad Española de Enfermería Neurológica. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Se estima que en todo el mundo existen 2,5 millones de personas afectadas por la esclerosis múltiple (EM) y que esta enfermedad es más común en climas fríos¹.

Existe el doble de mujeres que de hombres afectados por la enfermedad². Los hombres suelen tener un inicio más tardío y un peor pronóstico³.

La incidencia parece ser mayor en las edades comprendidas entre 35-64 años⁴ y comienza en edades comprendidas entre 20-40 años.

La EM es una enfermedad degenerativa progresiva y autoinmune que se caracteriza por la neuroinflamación del sistema nervioso central, principalmente de la sustancia blanca⁵.

Puede causar una variedad de síntomas como fatiga, trastorno visual, incontinencia urinaria e intestinal, problemas de movilidad, espasticidad, temblor, dolor, disfunción sexual, depresión y alteración cognitiva⁶.

La esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) representa el 85% de los casos de EM al inicio de la enfermedad⁷. Se caracteriza por brotes claramente definidos que evolucionan en días o semanas y siguen con remisión completa o algún déficit residual.

La National Multiple Sclerosis Society recomienda que las personas que tienen un diagnóstico definitivo de EM y enfermedad activa con recidivas comiencen tan pronto como sea posible el tratamiento con una terapia modificadora de la enfermedad⁸.

Fingolimod es un medicamento autorizado el 17 de marzo del 2011 en la Unión Europea⁹ y en noviembre del mismo año comercializado en España como el primer tratamiento oral para la EMRR muy activa o de rápida evolución. Los pacientes deben haber tenido al menos un brote en el año anterior mientras seguían otra terapia y tener al menos 9 lesiones hipertensas en T2 en resonancia magnética o al menos una lesión realizada de gadolinio. En algunos países (Suiza) ha sido aprobado como terapia de primera línea, convirtiéndose así en la nueva esperanza para que los pacientes de EM puedan olvidarse de las agujas de otros tratamientos (interferones, glatirámico acetato, natalizumab). A pesar de ser el primer tratamiento oral, requiere del mismo compromiso por parte del paciente. Enfermería debe hacer énfasis en la importancia de tomar fingolimod todos los días, puesto que al interrumpir la terapia los recuentos de linfocitos vuelven a la normalidad y se pierden los beneficios de la terapia¹⁰.

Fingolimod es un inmunosupresor selectivo que actúa como modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato (S1P) reduciendo la infiltración de linfocitos patógenos en el sistema nervioso central, no destruyéndolos sino realizando un secuestro reversible y selectivo de linfocitos en los nódulos linfáticos; obteniendo un efecto antiinflamatorio y neuroprotector¹¹.

Se presenta en forma de cápsulas de 0,5 mg que se toman una vez al día¹¹.

Tanto por la disminución de la frecuencia cardíaca (FC) que produce como el riesgo de trastornos cardíacos (bloqueos AV, ritmo irregular...), el laboratorio que lo comercializa y la Agencia Española del Medicamento^{11,12}

requieren que la primera dosis se administre en un centro sanitario bajo la supervisión de médico y/o enfermera. Todo ello llevando a cabo el protocolo de primera dosis:

- Realizando electrocardiograma (ECG), FC y tensión arterial (TA) basal.
- Monitorizando al paciente 6 horas después de la toma del fármaco
- Tomando FC y TA horaria.
- Y repitiendo el ECG pasadas las 6 horas para poder detectar posibles anomalías.

En un informe con fecha del 14 de enero de 2013, la Agencia Española del Medicamento¹² amplía las recomendaciones de monitorización con igual protocolo de primera dosis a aquellos pacientes que interrumpan el tratamiento:

- Si se interrumpe un día en las 2 primeras semanas.
- Si se interrumpe más de 7 días durante la 3.^a y la 4.^a semana.
- O durante más de 2 semanas pasado el primer mes de tratamiento.

Además aconseja la monitorización de toda la noche si el paciente presenta bradiarritmia que precise medicación farmacológica.

El estudio pretende verificar en este contexto asistencial la evidencia científica del fármaco frente a los baremos de seguridad cardiológica, así como justificar la necesidad del protocolo de primera dosis de fingolimod.

Objetivo

Objetivos principales:

- Valorar la seguridad cardiológica de fingolimod (verificar la evidencia científica).
- Justificar la necesidad de aplicar el protocolo de primera dosis de fingolimod.

Objetivos secundarios:

- Conocer los datos sociodemográficos de los pacientes.
- Describir tratamiento anterior a fingolimod
- Describir los motivos de abandono o interrupción del tratamiento con fingolimod.

Método

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal.

La población en estudio la componen todos los pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con diagnóstico de EMRR según criterios de Mc. Donald 2010 que han iniciado tratamiento con fingolimod en el H. U. Virgen de las Nieves de Granada según indicaciones autorizadas en ficha técnica desde agosto de 2011 a octubre de 2013. Lo que dio resultado a una muestra de 42 pacientes.

Los pacientes no realizaron visita presencial alguna para el estudio, sino que los datos fueron recogidos de los registros del protocolo de primera dosis de fingolimod. Por ello

no se hizo hoja informativa ni de consentimiento. La confidencialidad de los datos de cada paciente ha sido respetada en todo momento siguiéndonos por la Ley Orgánica 15/99. El estudio se llevó a cabo conforme con las directrices para una buena práctica epidemiológica y de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. El estudio ha sido valorado y aceptado por el Comité de Ética de la Investigación de Centro de Granada (CEI-Granada).

El protocolo de primera dosis de fingolimod se lleva a cabo en el hospital de día de neurología del H. U. Virgen de las Nieves de Granada.

El paciente llega a las 8h y es recibido por la enfermera del hospital de día, que tras explicarle de nuevo el proceso realiza ECG, FC y TA basal, una vez validado por el neurólogo se administra el fármaco.

Durante las 6 horas posteriores se recogen FC y TA horarias y ECG pasadas las 6 horas.

Los datos han sido recogidos a través de los registros del protocolo de primera dosis de fingolimod del Servicio de Neurología del H. U. Virgen de las Nieves de Granada, durante la práctica habitual ([Anexo 1](#)), como las características clínicas de todos los pacientes con EM que han comenzado tratamiento con fingolimod desde agosto de 2011 a octubre de 2013. Aunque en España fue autorizado en noviembre de 2011 los 2 primeros pacientes que comenzaron tratamiento con fingolimod en agosto y octubre de 2011 respectivamente, lo hicieron autorizado por «uso compasivo» y a partir de noviembre se autorizó la continuación de dicho tratamiento y se fueron incorporando el resto de pacientes.

Las variables recogidas han sido:

- Tratamiento anterior a fingolimod.
- ECG normal o no.
- Existencia de bradicardia.
- En caso de bradicardia, medicada o no.
- Prolongación de las 6 h de protocolo de primera dosis.
- Interrupción del tratamiento con fingolimod
- Abandono de tratamiento con fingolimod.

Para la discusión se ha revisado bibliografía buscando los artículos publicados sobre «first dose administration and fingolimod» a partir del lanzamiento (1/11/2011) y que valoraran la seguridad cardiológica inmediata de fingolimod en US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed).

Resultados

En total han comenzado tratamiento con fingolimod en nuestra unidad, hasta octubre de 2013:

- Cuarenta y dos pacientes (fueron incluidos todos ya que ninguno tenía menos de 18 años y todos habían iniciado tratamiento en el Servicio de Neurología del H. U. Virgen de las Nieves de Granada).
- De ellos 12 hombres y 30 mujeres.
- Con edades comprendidas entre 22-57 años con una edad media de 37 años, y una desviación típica de 9 años.
- Respecto a los años de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico de EMRR oscilan entre 18-2 años, con una

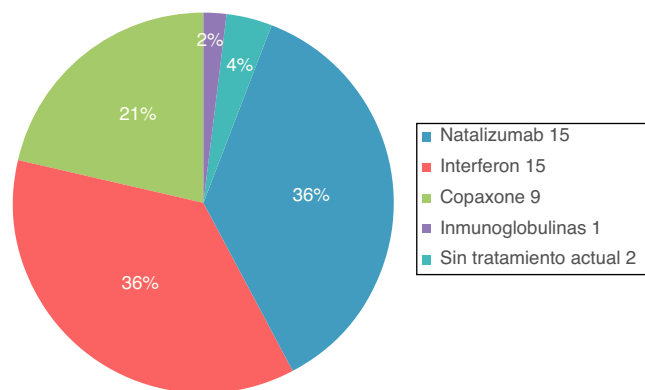


Figura 1 Porcentaje de pacientes de la muestra con tratamientos previos a fingolimod.

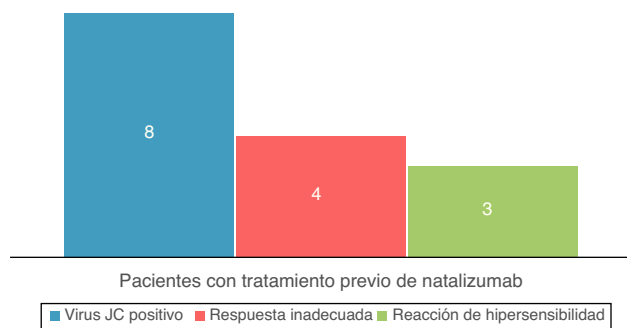


Figura 2 Motivos por los que se cambió tratamiento de natalizumab a fingolimod.

media de 9 años de evolución y una desviación típica de 4 años.

Los pacientes provenían de tratamientos moduladores de la enfermedad (TME) previos a fingolimod; en proporción similar de natalizumab e interferón (fig. 1).

Teniendo en cuenta que tanto natalizumab como fingolimod son TME de segunda línea, analizamos los motivos por los que se decidió el paso de natalizumab a fingolimod (fig. 2). De los 15 pacientes que encontramos:

Para 8 pacientes la causa de cambio en el caso de natalizumab fue el riesgo incrementado de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) al ser positiva la determinación de AC frente al virus JC y sobrepasar los 2 años de tratamiento. Otros 4 pacientes lo hicieron por haber obtenido una respuesta inadecuada (aumento del número de brotes y evolución de la enfermedad) y 3 de ellos por haber aparecido reacción de hipersensibilidad durante la infusión intravenosa.

De los 42 pacientes, 40 presentaron bradicardia. Por tanto el 95% de la muestra de 42 presentaron bradicardia (fig. 3).

Ninguno de los pacientes que presentó bradicardia precisó de medicación alguna, ya que esta fue asintomática.

De los pacientes que presentaron bradicardia (40) hubo que prolongar el tiempo de monitorización a 5 de ellos. Cuatro por presentar a las 6 h la cifra más baja registrada de FC, y un paciente por presentar ritmo cardíaco variable sin bloqueos y asintomático. En todos los casos revirtió

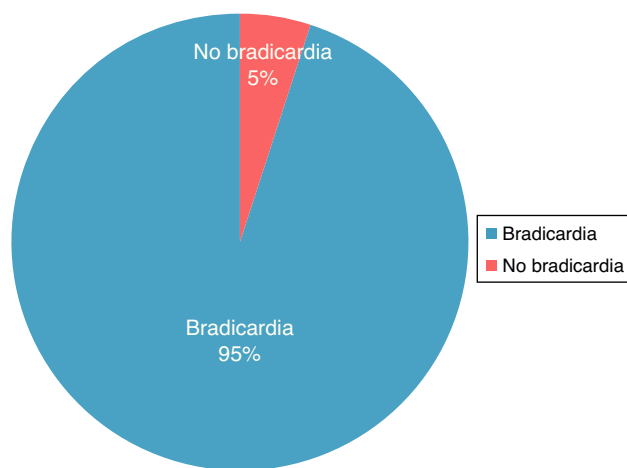


Figura 3 Pacientes con bradicardia asociada a fingolimod.

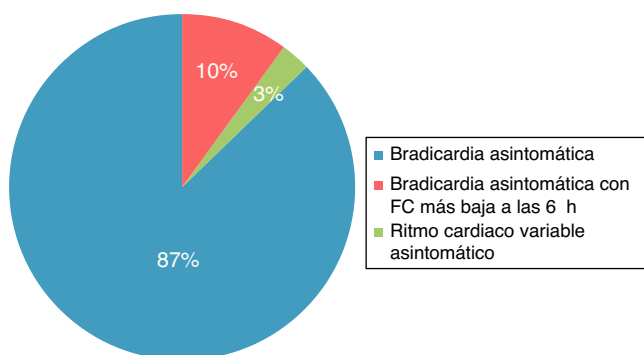


Figura 4 Pacientes que han hecho bradicardia en las 6 primeras horas.

espontáneamente sin precisar de medicación y marchándose de alta (fig. 4).

En los meses siguientes el tratamiento fue suspendido transitoriamente en una paciente por sospecha de LMP que no se confirmó, reanudando el tratamiento. En otro caso se suspendió por empeoramiento de la EM (ambos pacientes provenían de natalizumab), aunque se reintrodujo en semanas. En ambos casos se aplicó de nuevo el protocolo de primera dosis al restaurar el tratamiento con fingolimod. Hubo un tercer caso en el que se retiró por intolerancia (hipertriosis, sensibilidad cutánea a la luz) y restableció interferón beta.

Discusión

Se ha revisado bibliografía buscando los artículos publicados que valoraran la seguridad cardíaca inmediata de fingolimod. Comenzando con los ensayos clínicos¹³ fase II, FREDOMS, FREDOMS II y TRANSFORMS y sus extensiones, la incidencia de bradicardia sintomática fue de 0,5%, y respondieron a la administración de atropina cuando fue necesario. La incidencia de bloqueo AV de segundo grado fue del 0,1%, y la mayoría de los casos fueron asintomáticos. En fase III los datos del ensayo clínico con fingolimod 0,5 mg registraron una incidencia del 1,4% de los pacientes con una frecuencia cardíaca entre 40-44 latidos por minuto; y ningún paciente registró una frecuencia cardíaca por debajo de 39 latidos

minuto. La disminución media de la FC fue de 8 latidos por minuto, principalmente en las primeras 6 horas, de manera transitoria ya que regresaron a los niveles de referencia. Fase III después de las 6 h de la dosis datos de ECG de 12 derivaciones demostraron una incidencia de 4,7% para el bloqueo AV de primer grado, 0,2% para el tipo Mobitz I bloqueo AV de segundo grado, y ningún caso de bloqueo de tercer grado.

El fármaco actúa sobre el sistema cardiovascular a través de los receptores de fosfato de esfingosina 1 (S1P). Después de la iniciación de la terapia con fingolimod se desarrolla bradicardia sinusal transitoria y enlentecimiento de la conducción auriculoventricular. El inicio del efecto es aproximadamente a la hora de la administración, mientras que la frecuencia cardíaca y la conducción se normalizaron en 24 horas en la mayoría de los casos¹⁴.

En nuestro caso la bradicardia fue asintomática y revirtió espontáneamente, no encontramos ningún caso de bloqueo auriculoventricular, solamente en un paciente se detectó ritmo cardíaco irregular sin bloqueo.

En otro estudio posterior FIRST¹⁵ se incluyeron también pacientes que tomaban betabloqueantes resultados que no sirven para ser comparados con el presente estudio, así que centrándonos en los resultados en pacientes que cumplan requisitos de ficha técnica. La bradicardia apareció en 0,5% de los casos y bloqueo AV con una incidencia de 0,9% en ambos casos asintomáticos sin precisar de medicación y desapareciendo espontáneamente.

Otro estudio realizado en Rusia¹⁶ con 11 pacientes que habían comenzado tratamiento con fingolimod durante la primera dosis de la droga, no se observaron alteraciones clínicamente significativas en pacientes sin enfermedades cardiovasculares.

En EE. UU.¹⁷ en un estudio con 317 pacientes en el 96,8% no hubo efectos adversos, 3/317 se descubrió bradicardia sintomática, 2/317 opresión en el pecho y 1/317 hipertensión.

Aunque también encontramos otro estudio en el que presenta un caso clínico en el que se mantiene asistolia y sostenida bradicardia 21 horas después de la primera dosis de fingolimod¹⁸ podemos decir que los resultados son similares en todos los casos. De manera que cumpliendo las recomendaciones de llevar a cabo el protocolo de primera

dosis de fingolimod la seguridad cardiológica inmediata es buena.

Respecto a la adherencia un análisis reciente de las demandas administrativas realizado por una gran compañía de gestión de beneficios farmacéuticos en EE. UU. ha demostrado que los pacientes que comenzaron tratamiento con fingolimod tuvieron niveles más altos de adherencia y persistencia (proporción de días cubiertos, tiempo de interrupción...) en comparación con pacientes que comenzaron tratamiento con una de las terapias moduladoras de la enfermedad (TME) autoinyectables^{19,20}.

Conclusiones

Dos años de andadura desde la aprobación del primer tratamiento oral para la EMRR.

Se debe de llevar a cabo protocolo de primera dosis para detectar efectos cardíacos, y seguir la ampliación de recomendaciones de la Agencia Española del Medicamento.

La seguridad cardiológica inmediata de fingolimod es muy buena:

- La bradicardia fue asintomática y no precisó medicación.
- El ECG final fue normal en todos los pacientes.

Los pacientes que comienzan tratamiento con fingolimod provienen en igual proporción de natalizumab e interferón. Ningún paciente interrumpió el tratamiento (los que lo hicieron fue por prescripción facultativa), la adherencia es buena. El personal de enfermería debe seguir trabajando en la buena adherencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Doctora Carmen Arnal García, Neuróloga responsable de la consulta monográfica de EM del servicio de Neurología del H.U. Virgen de las Nieves, por su constante apoyo e implicación con la enfermería. Gracias.

Anexo 1. Registro protocolo primera dosis fingolimod

Registro protocolo primera dosis fingolimod

Fecha 1ª dosis:

Edad:..... Sexo: H M

Fecha diagnóstico EMRR:.....

Tratamiento anterior:.....

ECG Normal: Sí NO Anomalías.....

TA Basal: FC basal:

	8	9	10	11	12	13	14	15
Tension arterial								
Frecuencia cardiaca								

ECG a las 6h.normal: Sí NO Anomalías.....

TA a las 6h. de fingolimod: FC a las 6 h:

	16	17	18	19	20	21	22
Tensión arterial							
Frecuencia cardiaca							

Observaciones:

Enfermera:

Neurólogo:

Bibliografía

- Hauser SL, Goodin SC. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. En: Fauci AS, Braunwald E, Karger DL, et al., editores. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th edition. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2008. Chapter 375.
- Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis. A systematic review. *Neurology*. 2008;71(2):129–35.
- Kantarci O, Wingerchuck D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol*. 2006;19(3):248–54.
- Pugliatti M, Rosati G, Carlton H, Riiseb T, Drulovic J, Vécseie L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13(7):700–22.
- Gold R, Linington C, Lassmann H. Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research. *Brain*. 2006;129 Pt 8:1953–71.
- Coleman J, Rath L, Carey J. Multiple Sclerosis and the role of the MS nurse consultant. *Aust Nurs J*. 2001;9 3 Suppl: 1–4.
- Murray TJ. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *BMJ*. 2006;332(7540):525–7.
- National Multiple Sclerosis Society. Fact sheet: multiple sclerosis (web page on the internet). New York NY: National Multiple Sclerosis Society M2012; 2012 [consultado 18 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.nationalmssociety.org/chapters/mm/mediacenter/factsheetmultiplrsclerosis/index.aspx>
- European Medicines Agency, en su página web, ema. Europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports.
- Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2010;33(2):91–101.
- Ficha técnica Gilenya. Laboratorio Novartis Farmacéutica [consultado 10 Mar 2013]. Disponible en: http://www.Em.Europa.es/docs/es_Es/document/library/EPAR.Product Information/human/002202

12. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios en su página web [consultado 10 Mar 2013]. Disponible en: www.aemps.gob.es/-
13. Barry A. Initiating oral fingolimod treatment in patients with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013;6(4): 269-75.
14. Széplaki G, Merkely B. Clinical significance of the cardiovascular effects of fingolimod treatment in multiple sclerosis. *Ideggyogy Sz*. 2012;65(11-12):369-76.
15. Gold R, Comi G, Palace J, Siever A, Gottschalk R, Bijarnia M, et al. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: A phase 3b, open-label study. *J Neurol*. 2014;261(2):267-76, doi: 10.1007/s00415-013-7115-8.
16. Kotov SV, Fedorova SI, Iakushina TI, Lizhdvoï Vlu. The experience of using fingolimod (gilenya) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova*. 2013;113 2 Pt 2:74-8.
17. Ontaneda D, Hara-Cleaver C, Rudick RA, Cohen JA, Bermel RA. Early tolerability and safety of fingolimod in clinical practice. *J Neurol Sci*. 2012;323(1-2):167-72, doi: 10.1016/j.jns.2012.09.009.
18. Espinosa PS, Berger JR. Delayed fingolimod-associated asystole. *Mult Scler*. 2011;17(11):1387-9, doi: 10.1177/1352458511410344.
19. Agashivala N, Wu N, Abouzaid S, Wu Y, Kim E, Boulanger L, et al. Comparison of compliance with fingolimod and other first-line disease-modifying treatments among patients with multiple sclerosis. En: *Proceedings of the Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP) Education Conference*; October 3-5. 2012.
20. Agashivala N, Wu N, Wu Y, Kim E, Boulanger L, Brandes D. Comparison of time to discontinuation among multiple sclerosis patients receiving fingolimod and other first-line disease-modifying treatments. En: *Proceedings of the European Committee for Research and Treatment in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) Congress*; October 10-13. 2012.