

Exposición a natalizumab durante el embarazo: a propósito de un caso

FERNANDEZ ZIBECCHI A¹, BLANCO SALGADO M¹, PATO PATO A², VARELA CORREA JJ¹

1. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Ourense.

2. Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Ourense.

Fecha de recepción: 13/03/2024 - Fecha de aceptación: 16/04/2024

FIRST ONLINE

RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer con esclerosis múltiple remitente-recidivante (EMRR) embarazada, a tratamiento con natalizumab (Tysabri). La paciente presentó una evolución favorable, manteniéndose la EDSS estable, sin brotes y sin actividad en las pruebas de neuroimagen. Tampoco se observaron toxicidades en el recién nacido tras un año de seguimiento. Presentamos también la evolución del Index JC y el manejo del riesgo de leucoencefalopatía multifocal

progresiva (LMP) en la paciente tras 5 años de tratamiento. Consideramos de interés este caso, en la actualidad son muchas las mujeres con esclerosis múltiple (EM) y deseo gestacional. Finalmente, destacar el trabajo coordinado entre médico y farmacéutico en el abordaje individualizado del caso, tras analizar el beneficio-riesgo y hacer partícipe a la paciente en la toma de decisiones.

Palabras clave: **Natalizumab, embarazo, esclerosis múltiple, índice JC.**

Exposure to natalizumab during pregnancy: a case report

ABSTRACT

We present the case of a pregnant woman with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with natalizumab (Tysabri). The patient showed a favorable evolution, with a stable EDSS, without outbreaks and no activity on the neuroimaging test. There was no toxicity observed in the newborn after one year of monitoring. We also present the evolution of the Index JC and the risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy management in the patient after 5 years of treatment.

This is an interesting case, since there are many women diagnosed of multiple sclerosis and wishing to get pregnant. Finally, we would like to stand out the doctors's and the pharmacists's working together to individualize each case, after analyzing the risk-benefit and making the patient participant in the decision.

Keywords: **Natalizumab, pregnancy, multiple sclerosis, JC index.**

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple es la enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central más frecuente. Afecta sobre todo a personas jóvenes con una mediana de 20 y 40 años. El natalizumab es un inmunomodulador indicado como tratamiento para la EM remitente-recidivante en pacientes que no responden o no toleran otras terapias. Sin embargo, no se dispone de estudios adecuados o bien controlados sobre su seguridad durante el embarazo en humanos. Su administración sólo se acepta si no existen alternativas terapéuticas más seguras, y los beneficios superan los posibles riesgos¹. Estudios relativamente recientes postulan su seguridad durante el embarazo^{2,3,9}. A continuación presentamos nuestra experiencia en el abordaje farmacoterapéutico de una paciente EMRR embarazada a tratamiento con natalizumab en intervalo extendido.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 38 años, 65kg, grupo sanguíneo A-, vacunada COVID (3 dosis y posteriormente inmunización natural), activa e independiente. Recibió teriflunomida durante 2016 hasta 2019 pero por ineficacia clínica, presentando brotes que motivan empeoramiento en su estado de discapacidad hasta EDSS4, se decidió suspender. En febrero/2019 comienza con natalizumab y desde entonces permanece estable a nivel clínico y radiológico, sin brotes ni empeoramiento de discapacidad. No observamos complicaciones durante su administración en perfusión ni efectos adversos. Presenta positividad de anticuerpos frente al virus JC por lo que se decidió aumentar el intervalo entre perfusiones, y recibe natalizumab cada 6 semanas.

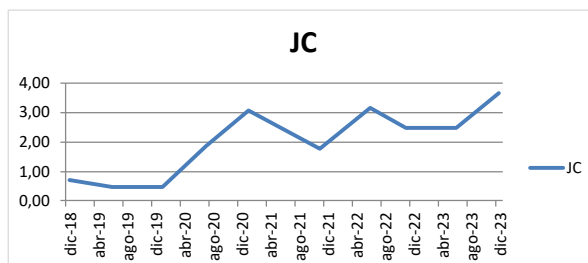
En 2021 inició fampridina sin mejoría de la marcha por lo que se suspendió en el primer mes.

La paciente expresa su deseo gestacional desde el diagnóstico. A la edad de 30 años tuvo su primer hijo (pre-término) y durante el tratamiento con natalizumab sufre un aborto. Posteriormente vuelve a quedar embarazada (G3P1A1). Se le informa de su situación clínica así como de los posibles riesgos asociados a la exposición durante el embarazo, y tras consentimiento informado, decide continuar con natalizumab 300mg/6-8 semanas. En la semana 32 de gestación se administra la última perfusión. Los controles gestacionales durante el embarazo no detectaron anomalías ni incidencias. Tras 6 semanas y 2 días de la última perfusión de natalizumab, nace a término (38+2 semanas) por parto eutócico un varón sano con peso adecuado a edad gestacional (3,14kg). En los controles pediátricos no se detectan malformaciones ni enfermedad congénita y tampoco se objetiva anemia ni trombopenia. Si se observó leucocitosis pero no se consideró relevante y al año de vida se normalizó. No recibe lactancia natural. La madre retoma natalizumab tan solo 7 semanas desde la anterior perfusión.

Pasados 12 meses del parto, la paciente se mantiene sin brotes, con la EDSS estable y sin actividad en las pruebas de neuroimagen. Como secuelas de la esclerosis múltiple mantiene afectación moderada de la marcha, que no impide la vida activa e independiente, y presenta incontinencia urinaria ocasional. No ha presentado complicaciones infecciosas ni de otro tipo, pero ante la posibilidad de aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva, con un JC index 3,66 en diciembre/2023 (véase Figura 1), 5 años con natalizumab y tratamiento previo con teriflunomida,

se mantiene actitud de vigilancia clínica y radiológica del riesgo-beneficio de su administración, con consentimiento informado de la paciente.

Figura 1: Evolución de anticuerpos del VJC con el tiempo, en la paciente



DISCUSIÓN

Farmacocinéticamente el natalizumab permanece en sangre y tiene efectos farmacodinámicos durante aproximadamente 12 semanas después de la última dosis⁴, por lo que consideramos que la paciente y el feto estuvieron en todo momento expuestos a natalizumab, sin toxicidades.

Dado que la esclerosis múltiple afecta principalmente a mujeres en edad fértil, es primordial obtener información de cómo puede afectar el natalizumab durante la gestación. En nuestro caso, no se observaron alteraciones en el recién nacido, quién no presentó bajo peso al nacer, no fue prematuro y no se observaron malformaciones congénitas ni toxicidades hematológicas. Ningún progenitor presentaba historial familiar de malformaciones congénitas.

En cuanto a la administración de natalizumab de forma continua, se han obtenido datos sobre su seguridad y eficacia a los 2 años mediante ensayos doble ciego controlados. Después de 2 años, como en nuestro caso, la continuación del tratamiento debe considerarse después de reevaluar los posibles efectos beneficiosos/riesgos. El uso de este medicamento se ha asociado a un incremento del riesgo de LMP, una infección oportunista causada por el virus JC, que puede ser mortal o producir discapacidad grave, y para la que no se dispone de tratamiento autorizado.

En pacientes con anticuerpos anti-VJC+, como nuestra paciente, la administración de Tysabri en intervalo extendido de dosis (intervalo medio de dosis de aproximadamente 6 semanas) sugiere un menor riesgo de LMP comparado con el intervalo autorizado cada 4 semanas^{5,7}.

Los pacientes deben ser reinformados sobre los factores de riesgo de LMP, la duración del tratamiento, el uso de inmunosupresores previo y la presencia de anticuerpos frente al virus John Cunningham.

En los pacientes tratados con natalizumab con anticuerpos anti-VJC positivos y que no han recibido tratamiento inmunosupresor previo con mitoxantrona, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida y micofenolato mofetilo⁵, como en nuestra paciente, el nivel de respuesta de los anticuerpos anti-VJC (índice) está asociado al nivel de riesgo de LMP.

La evidencia actual^{4,5} sugiere que el riesgo de LMP es bajo si el índice es menor o igual a 0,9 y aumenta cuando el índice alcanza valores superiores a 1,5 en pacientes que han estado en tratamiento con natalizumab durante

más de 2 años. Dado que en nuestro caso el índice del JC alcanza 3,66, y lleva 5 años en tratamiento, se estima que el riesgo de desarrollar las complicaciones asociadas es de 7,9(4,9-10,9) por cada 1,000 habitantes⁶. Es por ello que es imprescindible mantener una vigilancia estrecha ante cualquier síntoma de disfunción neurológica, especialmente síntomas cognitivos, psiquiátricos o de disfunción cerebelosa, o la aparición de lesiones en RM craneal. De hecho, en los pacientes que presentan un mayor riesgo se debe considerar la realización de RM cada 3-6 meses.

Consideramos el caso relevante y su publicación necesaria, con el objetivo de compartir nuestra experiencia y destacar el papel clave del médico y el farmacéutico en la toma de decisiones conjuntamente con los planes de la paciente, en base a la evidencia científica disponible.

Financiación: Sin financiación

Conflicto de intereses: Sin conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Natalizumab. CIMA: Centro de Información de Medicamentos. AEMPS. Agencia Española del Medicamento [Internet]. Disponible en: CIMA: Ficha técnica Tysabri 300 mg concentrado para solución para perfusión (aemps.es)
2. Portaccio E, Pastò L, Razzolini L, Muiola L, Martinelli V, Annovazzi P, et al. Natalizumab treatment and pregnancy in multiple sclerosis: A reappraisal of maternal and infant outcomes after 6 years. *Mult Scler*. 2022 Nov;28(13):2137-2141. PubMed PMID: 35296189.
3. Brentwood (TN): Organization of Teratology Information Specialists (OTIS). Mother To Baby. Fact Sheets [Internet]. USA. NIH, National Library of Medicine; 2022 Mar. PubMed PMID: 35952146. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582873/>
4. Bot Plus. Base de Datos de Información Sanitaria. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Natalizumab (2022)
5. Información para el médico y directrices para el manejo de pacientes con esclerosis múltiple en tratamiento (IV y SC) con Tysabri (natalizumab) [Internet]. AEMPS. Versión 19. 2021 Nov. Disponible en: www.aemps.gob.es
6. Algoritmo Stratify JVCTM. Biogen Tysabri (natalizumab) prescribing information. Biogen. Cambridge, 2020 Mar.
7. Foley JF, Defer G, Ryerson LZ, Cohen JA, Arnold DL, Butzkueven H, et al. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4 week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2022 Jul;21(7):608-619. PubMed PMID: 35483387.
8. Hellwinf Kerstin. Natalizumab for multiple sclerosis: the dilemma of NOVA. *Lancet Neurol*. 2022 Jul; 21(7):579-581.
9. Landi D, Bovis F, Grimaldi A, Annovazzi PO, Bertolotto A, Bianchi A, et al. Exposure to Natalizumab throughout pregnancy: Effectiveness and safety in an Italian cohort of women with multiple sclerosis. *J Neurolog Neurosurg Psychiatry*. 2022 Sep 30; jnnp-2022-329657. PubMed PMID: 36180219
10. Gaughan M, Gilligan M, Patterson I, McGurgan I, Yap SM, Tubridy N, et al. Longitudinal stability of JVC antibody index in Natalizumab treated people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Discord*. 2022 Dec;68:104251. PubMed PMID: 36283323.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons
Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.