



Unidad de Farmacovigilancia  
Departamento de Farmacología y Terapéutica  
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas



## Nuevas recomendaciones de uso para fingolimod debido al riesgo de daño hepático.

**Dras. Maite Inthamoussu, Agustina De Santis.**

En noviembre de 2020, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una alerta farmacológica acerca del control de la función hepática en pacientes bajo tratamiento con fingolimod [1].

Fingolimod es un fármaco inmunomodulador cuyo metabolito activo (fingolimod fosfato) es un agonista de alta afinidad del receptor esfingosina 1-fosfato (S1P1). Este receptor 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. 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 [2].

Fingolimod se encuentra aprobado por la AEMPS, como tratamiento modificador del curso de la esclerosis múltiple (EM) remitente-recurrente muy activa, en monoterapia para los pacientes con enfermedad muy activa a pesar de un tratamiento completo y adecuado con al menos una terapia modificadora de la enfermedad, y para pacientes con EM remitente-recurrente grave de evolución rápida [2]

Según la *Food and Drug Administration* (FDA), se encuentra aprobado para las formas recurrentes de EM para reducir la frecuencia de las exacerbaciones, y retrasar la acumulación del daño físico [3].

De sus características farmacocinéticas, se destaca su metabolismo por las enzimas CYP4F2 y CYP3A4, en una proporción suficiente como para interactuar con ketoconazol. Se excreta en un 80% por vía urinaria, y su vida media de eliminación es de 7 días [2].

Fingolimod tiene un perfil de riesgo heterogéneo y complejo. Dentro de sus efectos adversos se destaca la bradicardia con potencial aparición de bradiarritmias en una frecuencia elevada (1-10%) y bloqueo auriculoventricular, motivo de advertencia y precaución en su ficha técnica y de monitorización clínica y electrocardiográfica [2].

Analizando las alertas emitidas para este fármaco, en 2017 la AEMPS añade a los efectos adversos cardiovasculares, el riesgo de aparición de arritmias ventriculares polimórficas, fibrilación auricular y episodios de muerte súbita en pacientes con antecedentes de patología cardiovascular; y el riesgo de infecciones, carcinoma de células basales,



**Unidad de Farmacovigilancia**  
**Departamento de Farmacología y Terapéutica**  
*Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas*



aparición de linfomas, melanoma maligno y Sarcoma de Kaposi. También establece nuevas contraindicaciones como: uso en pacientes con cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas graves, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular [4].

En la última alerta correspondiente al año 2020, se hace referencia al incremento en la actividad sérica de las enzimas hepáticas, particularmente de alanina aminotransferasa, pero también de gamma-glutamilttransferasa y aspartato transaminasa, el cual es un efecto adverso conocido y descrito en ficha técnica. Esta información surge de reportes de casos de lesión hepática, algunos de los cuales requirió trasplante por insuficiencia hepática aguda [1].

Al consultar el Centro Monitorización de Farmacovigilancia de la OMS en Uppsala, se informa a diciembre de 2020 un total de 1178 casos de reacciones adversas hepatobiliares de las cuales 51 corresponden a injuria hepática, 21 a fallo hepático, 40 a toxicidad hepática, 9 a cirrosis hepática y 5 a necrosis hepática [5].

Por esta razón, la AEMPS establece nuevas recomendaciones sobre el control de la función hepática de los pacientes en tratamiento con fingolimod que se muestran en el recuadro [1]:

- Realizar pruebas de función hepática, incluyendo la determinación de bilirrubina sérica:
  - Antes de iniciar tratamiento con fingolimod;
  - En los meses 1, 3, 6, 9 y 12 del tratamiento, y a partir de entonces de forma periódica hasta que hayan transcurrido 2 meses luego de la interrupción del mismo.
- Si los niveles de transaminasas hepáticas alcanzan:
  - Entre 3 y 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) sin aumento de la bilirrubina sérica, realizar controles analíticos más frecuentes incluyendo mediciones de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina.
  - Al menos 5 veces el LSN, o al menos 3 veces el LSN junto con un aumento de la bilirrubina sérica, interrumpir el tratamiento.
  - Si los niveles séricos vuelven a la normalidad, el tratamiento podría reanudarse tras realizar una cuidadosa evaluación entre los beneficios esperados y el riesgo potencial de reaparición de daño hepático.
- Ante la presencia de síntomas clínicos que sugieran la existencia de disfunción



**Unidad de Farmacovigilancia**  
**Departamento de Farmacología y Terapéutica**  
*Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas*



hepática se deberá realizar lo antes posible, control de enzimas hepáticas y de bilirrubina. Si se confirma daño hepático significativo se deberá interrumpir el tratamiento con fingolimod.

### ***¿Qué hacer con esta información?***

Se alienta a los médicos prescriptores a seguir las recomendaciones de la AEMPS de monitoreo de la función hepática en pacientes que reciban fingolimod.

A su vez, se recalca la importancia de explicar a los pacientes la realización de consulta médica precoz en caso de aparición de síntomas sugestivos de daño hepático, y por parte de los profesionales sanitarios realizar una farmacovigilancia espontánea de este medicamento, mediante la notificación espontánea de eventos adversos ante el Ministerio de Salud Pública (MSP).

Por último, se recuerda que en caso de suspensión de fingolimod, se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de síntomas y signos de exacerbación de la EM y tratar apropiadamente. La interrupción de fingolimod puede provocar empeoramiento de la enfermedad en comparación a antes de iniciado el tratamiento, evento raro pero que puede resultar en discapacidad permanente, y para el cual la FDA emitió una alerta en 2018 [6].

*En caso de aparición de una reacción adversa medicamentosa, recordar notificar al MSP a través del siguiente enlace:*

<https://www.gub.uy/tramites/notificacion-reacciones-adversas-medicamentos>

### **Referencias bibliográficas:**

[1] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota de seguridad: Fingolimod (▼Gilenya): nuevas recomendaciones para prevenir el riesgo de daño hepático. 2020.

[2] Ficha técnica AEMPS. Fingolimod. Consultado diciembre 2020.

[3] Ficha técnica FDA. Fingolimod. Consultado diciembre 2020.



**Unidad de Farmacovigilancia**  
**Departamento de Farmacología y Terapéutica**  
*Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas*



[4] Unidad de Farmacovigilancia, Departamento de Farmacología y Terapéutica. Fingolimod: nuevas contraindicaciones de uso en la esclerosis múltiple. 2017. Disponible en: [http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/farmacovigilancia/Alerta\\_Fingolimod.pdf](http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/farmacovigilancia/Alerta_Fingolimod.pdf)

[5] Organización Mundial de la Salud. VigiAccess. Consultado diciembre 2020.

[6] Food and Drug Administration. FDA warns about severe worsening of multiple sclerosis after stopping the medicine Gilenya (fingolimod). 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/fda-warns-about-severe-worsening-multiple-sclerosis-after-stopping-medicine-gilenya-fingolimod>