



Efectos cardiovasculares de fingolimod en el tratamiento de la esclerosis múltiple

Cardiovascular effects of fingolimod in the treatment of multiple sclerosis

Miguel A. Urina, MD., MSc.^(1,2); Catalina Rojas, MSc.⁽³⁾; Daniela Urina, MD.⁽¹⁾

Barranquilla; Bogotá, Colombia.

Fingolimod es un medicamento modificador de la enfermedad para pacientes con esclerosis múltiple de tipo recaída remisión; la molécula es un análogo de esfingosina fosfato que debido a su mecanismo de acción, produce en 0,5% de los pacientes, una disminución de la frecuencia cardíaca durante la administración de la primera dosis y un aumento leve de la presión arterial al segundo mes de tratamiento. En este artículo se revisan los mecanismos celulares por los cuales fingolimod causa estos eventos y se reportan recomendaciones de seguridad basados en la *US Food and Drug Administration* (FDA) para el inicio de pacientes en tratamiento con este medicamento.

PALABRAS CLAVE: frecuencia cardíaca, farmacología.

Fingolimod is a disease modifying drug for patients with relapse remitting multiple sclerosis (RRMS). The molecule is a sphingosine phosphate analog that because of its mechanism of action causes a decrease in heart rate during the administration of the first dose and a slight increase in blood pressure in the second month of treatment in 0.5% of patients. We review in this article the cellular mechanisms by which fingolimod causes these events and report safety recommendations based on US Food and Drug Administration (FDA) for initiating treatment with this drug.

KEYWORDS: heart rate, pharmacology.

(Rev Colomb Cardiol 2012; 20(3): 149-153)

Introducción

La esclerosis múltiple es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central que causa inflamación y pérdida de mielina, oligodendrocitos y neuronas. Afecta en su mayoría a adultos jóvenes y presenta una prevalencia que varía dependiendo de la zona geográfica, dividiéndose en zonas de riesgo así: baja (5/100.000 habitantes), media (5–30/100.000) y alta

(> 30/100.000) (1). En Colombia existen dos estudios que afirman que está en zona de riesgo baja, con una prevalencia de 1,48–4,98/100.000 habitantes (2, 3) y de 4,41/100.000 solo en Bogotá (2, 3). En la actualidad la base de la terapia la constituyen los medicamentos modificadores de la enfermedad, entre los cuales figuran interferones, acetato de glatiramer y natalizumab, todos ellos inyectables y aprobados por las autoridades regulatorias mundiales y por el INVIMA en Colombia. A finales de 2011 se obtuvo aprobación regulatoria para la comercialización de fingolimod en Colombia; ésta es la primera molécula de administración oral para pacientes con esclerosis múltiple de tipo recaída remisión, que según sus estudios muestra una eficacia superior en reducción de la tasa anual de recaídas en 52% con respecto al IFNβ-1a intramuscular (4). Debido a su mecanismo de acción, fingolimod causa dos efectos a nivel

(1) Fundación del Caribe para la Investigación Biomédica. Barranquilla, Colombia.

(2) Universidad Simón Bolívar. Bogotá, Colombia.

(3) Novartis. Barranquilla, Colombia.

Correspondencia: Dr. Miguel Urina, carrera 50 No. 80-216, Barranquilla, Colombia.
Correo electrónico: miguelurina@fundacionbios.org

Recibido: 17/10/2012. Aceptado: 10/05/2012.

cardiovascular: disminución de la frecuencia cardíaca durante las primeras horas luego de la administración de la primera dosis y aumento leve de la presión arterial aproximadamente luego de dos meses de tratamiento. Dada su utilización reciente en Colombia, es oportuno y justificado revisar las bases celulares por las cuales el medicamento causa dichos efectos y hacer las respectivas recomendaciones de seguridad para los pacientes que inicien tratamiento.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica en PubMed de los artículos que hacían referencia a la eficacia y seguridad de fingolimod, para lo cual sólo se tomaron en cuenta los estudios fase III y la información de prescripción de las autoridades sanitarias americana y europea. Respecto a la descripción de las bases moleculares del efecto cardiovascular, se hizo una búsqueda con la combinación de las siguientes palabras clave: fingolimod, esfingosina fosfato, receptores S1P, canales GIRK, vasodilatación, vasoconstricción y efecto cardiovascular; sólo se tuvieron en cuenta publicaciones de revistas indexadas. Se obtuvieron así 7 revisiones y 14 estudios clínicos.

Fingolimod

Fingolimod es un análogo de la esfingosina-1-fosfato (S1P) y su función dentro de la inmunopatología de la esclerosis múltiple es retener de forma reversible y selectiva a los linfocitos T activados contra la mielina dentro de los nódulos linfáticos, impidiendo la migración de éstos al sistema nervioso central. Fingolimod en la dosis de 0,5 mg al día ha mostrado una reducción relativa en la tasa anual de recaídas de 52% versus INF β -1a intramuscular (IM) una vez por semana (4).

Esfingosina fosfato y sus receptores

La esfingosina-1-fosfato (S1P) es un producto del metabolismo de la ceramida; es fosforilado *in vivo* intracelularmente por la esfingosina quinasa y tiene afinidad por 5 receptores (S1PRs), los cuales están acoplados intracelularmente a proteínas G, están ampliamente expresados en diferentes células y, así mismo, modulan vías implicadas en el metabolismo celular (5).

El receptor S1P1 es predominante en células inmunes, células neurales, células endoteliales y de músculo liso; el S1P2 es esencial en la función auditiva y vestibular, y tiene un papel importante en el desarrollo neuronal; el S1P3 se expresa en corazón, pulmón, bazo, riñones,

intestino, diafragma y ciertas regiones cartilaginosas, y una de sus principales funciones a nivel cardiovascular es la regulación de la frecuencia cardíaca. El receptor S1PR4 tiene baja expresión y se presenta en algunas células inmunológicas; el S1P5, por su parte, es altamente expresado en oligodendrocitos y en la materia blanca del sistema nervioso central (6).

Fingolimod y receptores de S1P

Fingolimod, al ser un análogo de S1P es fosforilado de la misma forma que la esfingosina; el producto de esta reacción enzimática es fingolimod-P, fármaco que se une con diferente afinidad nanomolar a los 5 receptores celulares mencionados anteriormente (7, 8). Al unirse a cualquiera de estos receptores, fingolimod activa transitoriamente la proteína G asociada y posteriormente internaliza el receptor bloqueando cualquier tipo de señalamiento celular que se pueda dar por esa vía (7). Debido a la afinidad de fingolimod por los receptores, muchos de los efectos producidos por S1P son compartidos con el fármaco (9).

Fingolimod asociado a bradicardia

Fingolimod disminuye la frecuencia cardíaca en 12 latidos por minuto aproximadamente durante las primeras 6 horas luego de la administración de la primera dosis, con un pico de máxima disminución alrededor de la quinta hora; posteriormente la frecuencia comienza a aumentar y se estabiliza a las 24 horas (10). En la mayoría de los casos esta disminución de frecuencia cardíaca es asintomática; en el estudio TRANSFORMS (4) donde se compara fingolimod versus interferón-1a, el porcentaje de pacientes que presentó bradicardia sintomática fue 0,5% y sólo 0,2% tuvo bloqueo de primero y segundo grado, lo cual indica que aunque la probabilidad de eventos cardiovasculares es muy baja, se debe tener en cuenta el historial de cada paciente antes de iniciar el tratamiento.

El mecanismo molecular por el cual fingolimod disminuye transitoriamente la frecuencia cardíaca se lleva a cabo en los miocitos atriales e involucra los canales muscarínicos de potasio IKACH (10), los cuales son activados por proteínas G y tienen una función en la transmisión sináptica inhibitoria cardíaca. Estos canales transmembranales están compuestos por dos subunidades: GIRK1 y CIR (GIRK4); ambos hacen parte de la familia de canales de K⁺ rectificadores internos KACH, los cuales son responsables de la desaceleración de la frecuencia cardíaca y de la conducción atrioventricular dependientes de acetilcolina (ACh) y adenosina (11).

Normalmente, la estimulación vagal libera acetilcolina dentro de las células atrioventriculares y los cardiomiocitos atriales (12); la acetilcolina liberada tiene afinidad con receptores muscarínicos M2, activando una cascada en IKACH dependiente de la proteína $G\alpha\beta$ (13). La activación de estos canales lleva al influjo de potasio reduciendo la excitabilidad de las células incluyendo las células marcapasos causando bradicardia; fingolimod activa, al igual que la acetilcolina, los canales IKACH en miocitos atriales vía S1P1 llevando a una reducción en la frecuencia cardíaca (14). Con el tratamiento continuo, el receptor S1P1 es internalizado y degradado por lo cual la disminución de la frecuencia cardíaca finaliza (Figura 1). Se desconocen aún los efectos cardiovasculares a largo plazo, por lo que se hace necesario realizar estudios clínicos para adquirir un mayor conocimiento de ellos.

Fingolimod asociado con aumento de la presión sanguínea (músculo liso y endotelio)

Fingolimod aumenta la presión arterial sistólica en 2 mm Hg y la diastólica en 1 mm Hg; este efecto se presenta después de dos meses y se estabiliza luego de seis meses de tratamiento (4).

En células del músculo liso, existen dos vías que llevan a su contracción por medio de S1PR3: la temprana aguda y la tardía más sostenida. La aguda es mediada por las proteínas G_i/o y G_q (15) que activan la fosfolipasa C, la cual lleva a una liberación de calcio Ca^{+2} y esto a la activación de la quinasa de cadena ligera de miosina (MYLK) que es una enzima dependiente de calcio; posteriormente hay una fosforilación de las cadenas ligeras de miosina que llevan a la contracción del músculo.

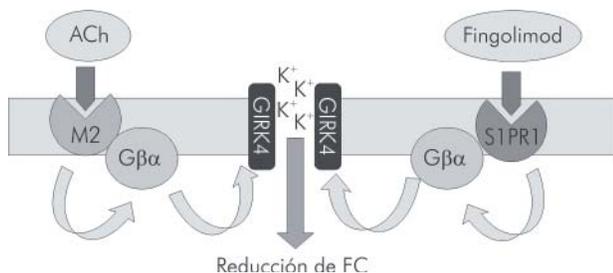


Figura 1. Activación de los canales de potasio en los miocitos atriales por fingolimod.

ACh: acetilcolina; $G\beta$: sub-unidad de proteína G; GIRK: canal de potasio de rectificación interna acoplado a proteína G; K^{+} : ión de potasio; M2: receptor muscarínico M2; S1PR1: receptor 1 de esfingosina fosfato. Adaptada de: DiMarco JP et al. Presentación S41.007 en American Academy of Neurology 2011.

La contracción del músculo liso más sostenida involucra a G_q y $G_{12/13}$ (16); estas proteínas promueven el influjo de Ca^{+2} , seguido de la fosforilación de las cadenas ligeras de miosina por MYLK y/o por una Rho-quinasa que inhibe la fosfatasa de la cadena ligera de miosina (MLCP) (17). Debido a esta última inhibición, los niveles de cadena ligera de miosina-fosfato (MLC-P) disminuyen, en este punto, por el imbalance de concentraciones intracelular entre MLC-P y MYLK, y se produce vasoconstricción.

A nivel del endotelio, normalmente S1P produce dilatación por medio de S1PR3 acoplado a G_i/o que activa la óxido nítrico sintasa produciendo óxido nítrico (ON) y relajando las células (18).

El aumento de la presión por fingolimod se da por la modulación de S1P3 (19). Los receptores S1P1, S1P2 y S1P3 son ampliamente expresados en el sistema cardiovascular y regulan la vasoconstricción y la vasodilatación. Los receptores S1P1 y S1P3 activados producen la vasodilatación, mientras que el S1P2 y el S1P3 en conjunto modulan la vasoconstricción (20). Debido a la competencia que se produce entre esfingosina y fingolimod por el receptor S1P1, y ya que la prodroga presenta mayor afinidad a éste, la esfingosina que no se puede unir al S1P1 se une a los demás receptores (S1P2, S1P3, S1P4, S1P5); en este caso la esfingosina natural se unirá más a los receptores S1P2 y S1P3 activando cualquiera de las dos vías de vasoconstricción.

Recomendaciones sobre seguridad cardiovascular de fingolimod

Fingolimod ha sido aprobado en el mundo para el manejo de la esclerosis múltiple de tipo recaída remisión; es un medicamento que ha demostrado alta efectividad y tolerabilidad, y aunque los efectos cardiovasculares sintomáticos son de baja prevalencia, las autoridades sanitarias la US Food and Drug Administration y European Medicines Agency actualizaron las recomendaciones sobre el manejo del paciente antes y durante la administración de la primera dosis del medicamento. En la tabla 1 se presentan las recomendaciones sobre el manejo de pacientes que inicien tratamiento con fingolimod con base en lo establecido por la FDA (21).

Conclusiones

Fingolimod es el primer tratamiento oral indicado para pacientes con esclerosis múltiple de tipo recaída remisión, que en estudios fase III mostró alta eficacia

Tabla 1.
RECOMENDACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO CARDIOVASCULAR PARA PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE QUE INICIEN FINGOLIMOD

Evaluar en pacientes candidatos a iniciar tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Antecedentes cardiológicos de los últimos seis meses. - Bloqueo auriculoventricular Mobitz tipo II de segundo grado, tercer grado o síndrome del seno enfermo. - QTc de base >500 ms. - Tratamiento concomitante con antiarrítmicos Clase Ia o III.
Manejo de pacientes que reciban la primera dosis de fingolimod (solo para primera dosis)	<ul style="list-style-type: none"> - Tomar un electrocardiograma de 12 derivaciones antes de la administración del medicamento. - Observar, sin excepción, durante seis horas signos y síntomas de bradicardia. - Frecuencia cardíaca y presión arterial cada hora durante las seis horas. - Al finalizar las seis horas, realizar otro electrocardiograma de 12 derivaciones; de esto depende si se extiende o no el monitoreo.
Extensión del monitoreo por más de seis horas	<ul style="list-style-type: none"> - Si la frecuencia cardíaca al finalizar las seis horas es menor de 45 lpm. - Si se presenta un nuevo bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor. - Si la frecuencia cardíaca reportada a la sexta hora es la más baja de las reportadas durante las seis horas. - Bradicardia sintomática. - Los pacientes que requieran medicamento para bradicardia, deben tener monitoreo continuo toda la noche y durante la aplicación de la segunda dosis.
Monitoreo electrocardiográfico durante toda la noche luego de la primera dosis	<ul style="list-style-type: none"> - El paciente presenta intervalo QT prolongado (>450/470 ms [masculino/femenino]) antes de la primera dosis o durante las seis horas de observación. - Si el paciente está en riesgo adicional de prolongación del QT. - El paciente se encuentra en terapia con medicamentos que prolonguen el QT o con riesgo conocido de <i>torsade de pointes</i>.
Adicionalmente se debe tener en cuenta	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con condiciones médicas preexistentes o medicamentos que disminuyan la frecuencia cardíaca, deberían tener evaluación cardiológica. - En pacientes que reciban medicamentos que disminuyan la frecuencia cardíaca, la posibilidad de cambio debería ser evaluada por quien prescribe y por el cardiólogo antes de iniciar tratamiento. - El lugar donde se lleve a cabo la administración de la primera dosis de fingolimod debería estar dotado del personal capacitado y de los elementos necesarios para actuar en caso de bradicardia sintomática.

y tolerabilidad en comparación con interferón β -1a. La molécula es un análogo de la esfingosina natural y debido a su mecanismo de acción sobre los receptores de ésta, presenta dos eventos de baja prevalencia a nivel cardiovascular: disminución de la frecuencia cardíaca durante la primera dosis del medicamento (0,5%) y aumento leve de la presión arterial al segundo mes de tratamiento (3,7%). Aunque no son comunes del medicamento, se deben tener en cuenta las recomendaciones de seguridad para el manejo previo de pacientes candidatos a iniciar tratamiento y para la administración de la primera dosis.

CONFLICTOS DE INTERESES: La Doctora Catalina Rojas trabaja para el Departamento Médico de Laboratorios Novartis.

Bibliografía

1. Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G: The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2002; 104 (3): 182-91.
2. Sánchez JL, Aguirre C, Arcos-Burgos OM, Jiménez JM, León F, Pareja J, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Colombia (in Spanish). *Rev Neurol.* 2000; 31 (12):1101-3.
3. Toro J, Sarmiento O, Díaz del Castillo A, Satizábal C, Ramírez J, Montenegro AC, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Bogotá, Colombia. *Neuroepidemiology.* 2007; 28 (1): 33-8.
4. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010; 362 (5): 402-15.
5. Sanchez T, Hla T. Structural and functional characteristics of S1P receptors. *J Cell Biochem.* 2004; 92 (5): 913-22.
6. Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol. Ther.* 2007; 115 (1): 84-105.
7. Brinkmann V, Davis M, Heise C, Albert R, Cottens S, Hof R et al. The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol Chem.* 2002; 277 (24): 21453-7.
8. 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 (5566): 346-9.
9. Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, Heining P, Schmoeder R, Francis G et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nature Reviews.* 2010; 9 (11): 883-97.
10. Koyrakh L, Roman M, Brinkmann V, Wickman K. The heart rate decrease caused by acute FTY720 administration is mediated by the G protein-gated potassium channel I K_{Ch}. *Am J Transplant.* 2005; 5 (3): 529-36.
11. Ivanova-Nokolova T, Nokolova E, Hansen C, Robishaw J. Muscarinic K⁺ Channel in the Heart. *J Gen Physiol* 1998; 112 (2): 199-210.

12. Wickman K, Clapham D. Ion channel regulation by G proteins. *Physiol Rev.* 1995; 75 (4): 865-85.
13. Wickman KD, Iñiguez-Lluhl JA, Davenport PA, Taussig R, Krapivinsky GB, Linder ME, et al. Recombinant G-protein beta gamma-subunits activates the muscarinic-gated atrial potassium channel. *Nature* 1994; 368 (6468): 255-257.
14. Sanna MG, Liao J, Jo E, Alfonso C, Ahn MY, Peterson MS, et al. Sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor subtypes S1P1 and S1P3, respectively, regulate lymphocyte recirculation and heart rate. *J Biol Chem.* 2004; 279 (14): 13839-48.
15. Salomone S, Yoshimura S, Reuter U, Foley M, Thomas S, Moskowitz M, et al. S1P3 receptors mediate the potent constriction of cerebral arteries by sphingosine-1-phosphate. *Eur J Pharmacol.* 2003; 469 (13): 125-134.
16. Hu W, Mahavadi S, Huang J, Li F, Murthy, K. Characterization of S1P1 and S1P2 receptor function in smooth muscle by receptor silencing and receptor protection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006; 291 (4): 605-610.
17. Uehata M, Ishizaki T, Satoh H, Ono T, Kawahara T, Morishita T et al. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associate protein kinase in hypertension. *Nature.* 1997; 30; 389 (6654): 990-4.
18. Tölle M, Levkau B, Keul P, Brinkmann V, Giebing G, Schonfelder G, et al. Immunomodulator FTY720 induces eNOS-dependent arterial vasodilatation via the lysophospholipid receptor S1P3. *Circ Res.* 2005; 96 (8): 913-920.
19. Forrest M, Sun SY, Hajdu R, Bergstrom J, Card D, Doherty Get al. Immune cell regulation and cardiovascular effects of sphingosine 1-phosphate receptor agonists in rodents are mediated via distinct receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004; 309 (2): 758–768.
20. Pine S, pyne N. Sphingosine 1-phosphate signaling via the endothelial differentiation gene family of G-protein-coupled receptors. *Pharmacol Ther.* 88 (2):115-31
21. FDA: Fingolimod (marketed as Gilenya) Prescribing and Labeling Information; label approved on 05/09/2012 (PDF) [Consultado: agosto 16 2012]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist