



### Sección III: capítulo 5

## Natalizumab

### Natalizumab

Dra. María Inmaculada Granados Aguilar

Clínica Indianilla, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. México.

**Citar como:** Granados AMI. Natalizumab. *Neurol Neurocir Psiquiatr.* 2023; 51 (2): 73-74. <https://dx.doi.org/10.35366/113414>

En 2006, natalizumab fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado para tratar la esclerosis múltiple recidivante (EMR). Es un antagonista de la alfa 4 beta 1 integrina en la superficie de los leucocitos, que impide la fijación al endotelio vascular (VCAM-1) e inhibe su migración al cerebro y médula espinal, al reducir la inflamación.<sup>1</sup>

Redujo el riesgo de progresión sostenida de la discapacidad en 42% durante dos años, así como la tasa de recaída clínica a un año en 68% y, en lo referente a los parámetros de resonancia magnética, redujo en 83% la acumulación de nuevas lesiones hiperintensas ponderadas en T2 durante dos años en comparación con el placebo, además, hubo menor número de lesiones en 92% en la resonancia magnética con gadolinio (AFFIRM).<sup>2</sup>

Natalizumab añadido al interferón beta-1a fue significativamente más eficaz que el interferón beta-1a solo en pacientes con esclerosis múltiple recidivante (SENTINEL).<sup>1</sup> Sin embargo, existe una limitante para su uso debido a la aparición, en más de 800 pacientes, de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) inducida por el poliovirus humano 2 (HPyV2) o también conocido como John Cunningham virus (JCV), por lo que se requieren pruebas de seguridad regulares que impliquen determinar el título de anticuerpos contra HPyV2 sérico y resonancia magnética cerebral para detectar lesiones sospechosas desde el principio.

En cuanto a la estratificación del riesgo para LMP bajo tratamiento de natalizumab, los últimos años han proporcionado información esencial, por ejemplo, se puede aplicar una estratificación de acuerdo con los parámetros: 1) duración

de la terapia, 2) inmunosupresión previa y 3) presencia de anticuerpos anti-HPyV2 (JCV) y su cantidad (índice JCV). El riesgo de desarrollar LMP puede ir de  $< 1:10$  a  $> 1:10,000$ .<sup>3</sup>

El riesgo de LMP aumenta en última instancia con la duración de la terapia, es decir, con cada infusión de natalizumab; por lo tanto, los pacientes en terapia con natalizumab deben ser monitoreados de cerca y de forma continua. Si están estables los pacientes con bajo riesgo de LMP (anticuerpos HPyV2 [JCV] negativos con título  $< 0.9$ ) deben ser monitorizados para la seguridad de tratamiento y recibir exámenes regulares, al menos anuales, así como clínicos y paraclínicos, con la ayuda de imagen por resonancia magnética (IRM). Además, las comprobaciones del título de suero anticuerpos HPyV2 (JCV) deben realizarse cada seis meses. Los pacientes con HPyV2 (JCV) anticuerpos con un índice  $> 0.9$  generalmente no deben ser tratados con natalizumab por más de 18 meses. Las excepciones son factibles si las terapias se monitorean estrechamente de forma clínica (cada tres meses) y a través de IRM (cada tres a seis meses) con un programa sistemático para detectar los síntomas de la LMP.<sup>4</sup> La evaluación de la resonancia magnética requiere imágenes ponderadas por difusión (DWI, por sus siglas en inglés) y secuencias postcontraste.<sup>5</sup>

Bajo el tratamiento con natalizumab, el riesgo de seroconversión parece ser ligeramente mayor que en la población promedio y los pacientes con esclerosis múltiple en general (2-10%/año).<sup>4</sup>

La dosis de intervalo extendida se ha defendido recientemente como otra medida para mitigar el riesgo de

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dr. Federico Díaz Frausto  
E-mail: josefedericodiazfrausto@gmail.com



LMP, basada principalmente en los análisis del registro TOUCH. Este análisis retrospectivo encontró que la dosis de intervalo extendida durante un promedio de seis semanas resultó en un riesgo de LMP significativamente menor que la terapia durante el intervalo inicialmente aprobado de cuatro semanas. Los autores clasifican el resultado como evidencia de clase III, ya que se basan en un análisis de datos retrospectivo. Los datos de un estudio prospectivo que aborda la eficacia de un intervalo de dosificación de seis semanas frente a cuatro semanas (estudio de NOVA) sugieren el mantenimiento de la eficacia incluso con la dosis de intervalo extendida.<sup>6</sup>

Los datos de los estudios observacionales sugieren que el tratamiento de una terapia modificadora de la enfermedad de alta eficacia puede estar asociado con un menor riesgo de conversión a secundariamente progresiva en pacientes con actividad de la enfermedad.<sup>7</sup>

El natalizumab está indicado en pacientes con EMR altamente activa y con uso previo de tratamientos modificadores de la enfermedad o *naive* a los mismos; por vía intravenosa, 300 mg cada cuatro o seis semanas según las características de cada paciente.

## REFERENCIAS

1. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Melzer N, Cutter G, Wiendl H. Natalizumab-associated PML: Challenges with incidence, resulting risk, and risk stratification. *Neurology*. 2017; 88 (12): 1197-1205.
2. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354 (9): 899-910.
3. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021; 20 (8): 653-670.
4. Lee DH, Linker RA, Gold R. Spotlight on fumarates. *Int MS J*. 2008; 15 (1): 12-18.
5. Campbell N, Cohen J, Wiendl H, Foley J, Butzkueven H, Ryerson LZ, et al. Evaluating the efficacy and safety of 6-week extended interval dosing of natalizumab via a prospective, controlled, randomized, open-label, rater-blinded phase 3b study. *Neurology*. 2019; 92: P3.2-095.
6. He A, Merkel B, Brown JW, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020; 19 (4): 307-316.
7. Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Maurer M, et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Ther Adv Neurol Disord*. 2021; 14: 17562864211039648.