Guía para profesionales sanitarios
Natalizumab

Información de seguridad para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva y directrices para el manejo de los pacientes

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), septiembre 2026

Disponible en la página web de la AEMPS www.aemps.gob.es

Natalizumab es un medicamento biológico, los profesionales sanitarios deben informar de las reacciones adversas atendiendo el nombre de la marca y el número de lote.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN 3
2. LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA: EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA 3
3. FACTORES DE RIESGO DE LMP 4
4. CONTROLES RECOMENDADOS EN EL PACIENTE 9
4.1. Análisis de anticuerpos anti-VJC 9
4.2. Control mediante RM recomendado para la detección temprana de LMP ...10
5. DIAGNÓSTICO DE LMP 11
5.1. Consideraciones importantes 11
5.2. Evaluación clínica 12
5.3. Evaluación mediante RM 12
5.4. Pruebas analíticas 14
6. MANEJO DE LA LMP 15
6.1. Interrupción del tratamiento con natalizumab 15
6.2. Reconstitución inmunitaria 15
6.3. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) 15
6.4. Pronóstico de la LMP 16
7. INFORMACIÓN ADICIONAL 16
8. BIBLIOGRAFÍA 18

Lista de figuras

Figura 1: Estimación del riesgo de desarrollar LMP basado en el uso del test STRATIFY JCV® DxSelect™ 6
Figura 2: Estimación del riesgo de desarrollar LMP para ser utilizado con ImmunoWELL™ JCV IgG test 7
Figura 3: Control recomendado en el paciente 11

1. INTRODUCCIÓN

Esta guía está dirigida a los profesionales sanitarios que inician y supervisan el tratamiento de pacientes con natalizumab. Forma parte del programa informativo conforme a las condiciones de la autorización de comercialización del medicamento, con el fin de garantizar que este se usa de forma segura, en particular, en lo que respecta al riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Ofrece medidas de minimización de riesgo adicionales centradas especialmente en la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que en la actualidad continúa siendo la reacción adversa más importante que puede afectar a los pacientes tratados con natalizumab.

El objetivo de este documento es servir de guía a los profesionales sanitarios para el tratamiento de los pacientes que reciben natalizumab por vía intravenosa (IV) o subcutánea (SC). Proporciona información relevante sobre el riesgo de LMP asociado a su uso, y recomendaciones para su mitigación y vigilancia. El médico responsable del tratamiento también puede compartirla con otros profesionales sanitarios implicados en el cuidado y tratamiento de estos pacientes (p. ej., radiólogos).

Además de esta guía se dispone de: una lista de verificación previa a la administración subcutánea de natalizumab fuera del ámbito hospitalario, formularios de inicio, continuación y discontinuación del tratamiento, y una tarjeta para pacientes.

Consulte esta guía junto con la ficha técnica antes de iniciar tratamiento con natalizumab. Todos los documentos están disponibles en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA).

2. LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA: EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La LMP es una enfermedad infecciosa progresiva subaguda poco frecuente pero grave del sistema nervioso central (SNC) causada por la reactivación del virus John Cunningham (VJC), normalmente en un contexto de inmunosupresión.

La LMP afecta a la sustancia blanca subcortical y está causada por la reactivación del VJC, un poliomavirus humano (Wollebo et al. 2015). Se cree que la primoinfección por el VJC se produce durante la infancia. La replicación del VJC en el encéfalo causa la infección lítica de los oligodendrocitos lo que a su vez provoca la destrucción generalizada de la mielina. Aparecen lesiones microscópicas en la sustancia blanca subcortical que aumentan de tamaño pudiendo llegar a fusionarse adoptando un patrón característico en las imágenes de la resonancia magnética (RM). Un estudio de seroprevalencia utilizando el ensayo de anticuerpos anti-VJC detectados en suero (STRATIFY JCV™) en más de 6000 pacientes con EM ha demostrado que la prevalencia de los anticuerpos anti-VJC es de aproximadamente el 55% (Bozic et al. 2014).

3. FACTORES DE RIESGO DE LMP

Todos los datos disponibles para caracterizar el riesgo de LMP en pacientes tratados con natalizumab se derivan de la vía de administración intravenosa. utilizando una cohorte de 37.240 pacientes tratados con natalizumab de referencia (Ho et al. 2017). Considerando la similitud de los perfiles farmacodinámicos, se asume que el riesgo de LMP y los factores de riesgo son los mismos para las diferentes vías de administración.

Se han asociado los siguientes factores de riesgo a la aparición de LMP durante el tratamiento con natalizumab:

- **Presencia de anticuerpos anti-VJC en sangre o suero**. La infección por el VJC da lugar a la producción de anticuerpos anti-VJC detectables en la sangre o el suero. Los pacientes con anticuerpos anti-VJC positivos presentan un mayor riesgo de sufrir LMP que los pacientes que son negativos para dichos anticuerpos. Sin embargo, la LMP solo llega a desarrollarse en una minoría de los pacientes con anticuerpos anti-VJC positivos, porque la infección por el VJC constituye solo uno de los requisitos necesarios para la aparición de la enfermedad. El análisis de anticuerpos anti-VJC resulta de gran utilidad para estratificar el riesgo de LMP cuando se utiliza en combinación con los otros factores de riesgo descritos en las Figuras 1 y 2 a continuación.
- **Duración del tratamiento**: El riesgo de LMP aumenta con la duración del tratamiento con natalizumab, especialmente si este dura más de 2 años.
- **Tratamiento previo con inmunosupresores (IS)**: Los pacientes que hayan recibido tratamiento IS previo a la administración de natalizumab también tienen un mayor riesgo de desarrollar LMP.

Los pacientes que presenten los 3 factores de riesgo mencionados tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar la enfermedad.

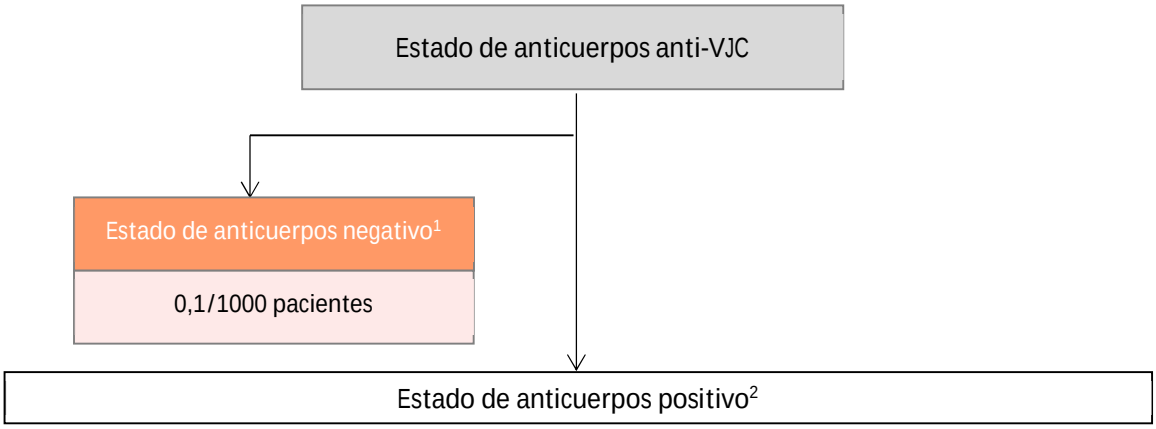
Estimación del riesgo de desarrollar LMP

En los pacientes tratados con natalizumab con anticuerpos anti-VJC positivos durante más de 2 años que no hayan recibido tratamiento previo con IS, el nivel de respuesta de los anticuerpos anti-VJC (índice) se encuentra asociado al nivel de riesgo de LMP: el riesgo es bajo si el índice es menor o igual a 0,9 y aumenta sustancialmente cuando dicho índice alcanza valores superiores a 1,5 en pacientes que han estado en tratamiento con natalizumab durante más de 2 años, de acuerdo con los datos derivados de pacientes tratados con natalizumab de referencia y analizados con STRATIFY JCV® DxSelect™ test (Ho et al. 2017). Los valores umbral del índice de riesgo de LMP dependen del test de anticuerpos anti-VJC específico utilizado (Figuras 1 y 2).

El algoritmo de la estimación del riesgo de LMP (Figuras 1 y 2) resume el riesgo de LMP por estado de anticuerpos anti-VJC, uso previo de IS y duración del tratamiento

con natalizumab (por año de tratamiento) y estratifica este riesgo por valor del índice cuando procede. Este algoritmo se creó a partir de los datos obtenidos de pacientes tratados con natalizumab de referencia mediante el método de análisis específico y validado STRATIFY JCV® DxSelect™ (Ho et al. 2017) (Figura 1). El test fue desarrollado para valorar la presencia de anticuerpos anti-VJC en pacientes tratados con natalizumab de referencia en la práctica clínica. En el contexto del lanzamiento de natalizumab biosimilar ha sido desarrollado otro test como método de detección específico de anticuerpos anti-JVC, ImmunoWELL™ JCV IgG test (Figura 2).

Figura 1: Estimación del riesgo de desarrollar LMP basado en el uso del test STRATIFY JCV® DxSelect™

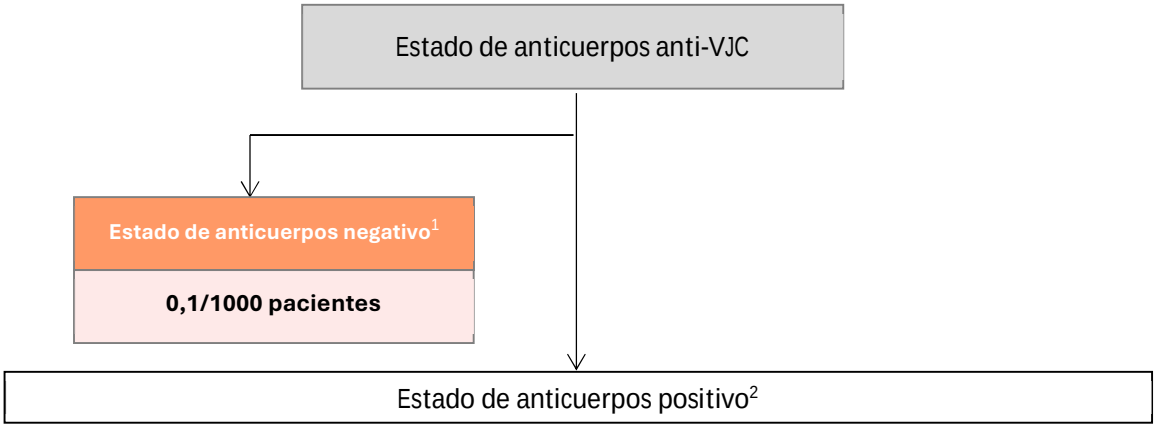


Exposición a natalizumab[3]	Estimación del riesgo de LMP por 1000 pacientes				
	Pacientes sin uso previo de inmunosupresores				Pacientes con uso previo de inmunosupresores[4]
	Sin índice	Índice de anticuerpos ≤0,9	Índice de anticuerpos >0,9 ≤1,5	Índice de anticuerpos >1,5	
1-12 meses	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 meses	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 meses	2	0,2	0,8	3	4
37-48 meses	4	0,4	2	7	8
49-60 meses	5	0,5	2	8	8
61-72 meses	6	0,6	3	10	6

Abreviaturas: IS = inmunosupresor; VJC = virus de John Cunningham; LMP = leucoencefalopatía multifocal progresiva.
[1]Las estimaciones de la incidencia del riesgo se basan en los datos de aproximadamente 125.000 pacientes expuestos a natalizumab
[2]Las estimaciones del riesgo se obtuvieron utilizando el método "Tabla de Vida" en base a la cohorte agrupada de 21.696 pacientes que participaron en los ensayos clínicos STRATIFY-2, TOP, TYGRIS y STRATA. Las estimaciones del riesgo del método "Tabla de Vida" son proyecciones futuras en intervalos anuales La estratificación adicional del riesgo de LMP por intervalo del índice de anticuerpos anti-VJC en el caso de los pacientes sin uso previo de IS se obtuvo mediante la combinación del riesgo anual global y la distribución del índice de anticuerpos.
[3]La exposición se muestra hasta 72 meses, ya que los datos más allá de los 6 años de tratamiento son escasos.
[4]Las estimaciones del riesgo se basan en los datos de los ensayos clínicos de natalizumab de referencia en los que el uso previo de IS incluyó mitoxantrona, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida y micofenolato mofetilo.

La comparación entre STRATIFY JCV® DxSelect™ e ImmunoWELL™ JCV IgG test requiere un potencial ajuste de 0,1 en los valores del índice (ej. rango inferior: ≤ 0.8, rango superior: > 1.4) cuando se usa ImmunoWELL™ JCV IgG test. Ver Figura 2.

Figura 2: Estimación del riesgo de desarrollar LMP para ser utilizado con ImmunoWELL™ JCV IgG test



Exposición a natalizumab[3]	Estimación del riesgo de LMP por 1000 pacientes				
	Pacientes sin uso previo de inmunosupresores				Pacientes con uso previo de inmunosupresores[4]
	Sin índice	Índice de anticuerpos* ≤ 0,8	Índice de anticuerpos* >0,8 ≤ 1,4	Índice de anticuerpos* >1,4	
1-12 meses	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 meses	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 meses	2	0,2	0,8	3	4
37-48 meses	4	0,4	2	7	8
49-60 meses	5	0,5	2	8	8
61-72 meses	6	0,6	3	10	6

(*Índice de anticuerpos antiVJC para ImmunoWELL™ JCV IgG test con el potencial ajuste ya aplicado de 0,1).
[1]Las estimaciones de la incidencia del riesgo se basan en los datos de aproximadamente 125.000 pacientes expuestos a natalizumab
[2]Las estimaciones del riesgo se obtuvieron utilizando el método "Tabla de Vida" en base a la cohorte agrupada de 21.696 pacientes que participaron en los ensayos clínicos STRATIFY-2, TOP, TYGRIS y STRATA. Las estimaciones del riesgo del método "Tabla de Vida" son proyecciones futuras en intervalos anuales. La estratificación adicional del riesgo de LMP por intervalo del índice de anticuerpos anti-VJC en el caso de los pacientes sin uso previo de IS se obtuvo mediante la combinación del riesgo anual global y la distribución del índice de anticuerpos.
[3] La exposición se muestra hasta 72 meses, ya que los datos más allá de los 6 años de tratamiento son escasos.
[4]Las estimaciones del riesgo se basan en los datos de los ensayos clínicos de natalizumab de referencia en los que el uso previo de IS incluyó mitoxantrona, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida y micofenolato mofetilo.

La presente tabla de estratificación de riesgo basada en Ho et al. 2017 (basada en los datos generados utilizando STRATIFY JCV® DxSelect™) ha sido modificada para reflejar el potencial ajuste de 0,1 (para ser usado con ImmunoWELL), referido en el European Public Assessment Report (EPAR), pag.139.

Intervalo extendido de dosis

En los pacientes con anticuerpos anti-VJC positivos, se sugiere que el aumento del intervalo extendido de dosis (IED) de natalizumab (intervalo de administración medio de dosis de aproximadamente 6 semanas por vía IV) se asocia con un riesgo menor de LMP en comparación con el intervalo autorizado de dosis cada 4 semanas. Sin embargo, no se ha establecido la eficacia del intervalo extendido de dosis. No se dispone de datos clínicos sobre la seguridad o la eficacia de la administración de natalizumab por vía SC cada 6 semanas (para más información, consulte las secciones 4.4 - Advertencias y precauciones especiales de uso y 5.1 - Propiedades farmacodinámicas - de la FT).

4. CONTROLES RECOMENDADOS EN EL PACIENTE

Independientemente de la presencia o no de factores de riesgo de LMP, se debe mantener una estricta vigilancia clínica de la LMP en todos los pacientes mientras se encuentren en tratamiento con natalizumab, así como durante los 6 meses posteriores a la discontinuación del tratamiento.

Se han notificado casos de LMP tras la interrupción del tratamiento con natalizumab. Los pacientes y los médicos deberán permanecer alerta ante cualquier nuevo signo o síntoma que pueda sugerir desarrollo de LMP durante aproximadamente 6 meses después de la interrupción del tratamiento, teniendo en cuenta cualquier cambio a otros tratamientos para la EM modificadores de la enfermedad asociados a un riesgo de LMP.

4.1. Análisis de anticuerpos anti-VJC

El análisis de anticuerpos anti-VJC en suero proporciona una importante información para llevar a cabo la estratificación del riesgo de LMP con el tratamiento con natalizumab.

- **Antes de iniciar el tratamiento** se recomienda realizar el análisis de anticuerpos anti-VJC en suero.
- Es aconsejable repetir la prueba de anticuerpos anti-VJC **cada 6 meses** a aquellos pacientes que tengan un resultado negativo y a los pacientes con un índice bajo que no hayan recibido IS previamente una vez que alcancen los 2 años de tratamiento (Figura 3).

Los pacientes que obtienen en cualquier momento un resultado positivo en el análisis de anticuerpos anti-VJC corren un mayor riesgo de desarrollar LMP, independientemente de cualquier resultado previo o posterior de los análisis de anticuerpos.

La determinación de anticuerpos anti-VJC y el índice de anticuerpos anti-VJC son herramientas para estratificar el riesgo más alto o bajo de presentar LMP en los pacientes con EM, pero no se utiliza para diagnosticar la LMP.

El uso de plasmaféresis/recambio plasmático (PLEX) o de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) puede afectar a la interpretación correcta de la determinación de anticuerpos anti-VJC en suero. No se debe realizar la determinación de anticuerpos anti-VJC a los pacientes hasta que hayan transcurrido al menos 2 semanas desde la plasmaféresis (debido a la eliminación de los anticuerpos del suero) o hasta que hayan transcurrido 6 meses desde el tratamiento con IgIV (debido a los anticuerpos exógenos), ya que estos procedimientos pueden afectar a una interpretación adecuada de los resultados del ensayo.

4.2. Control mediante RM recomendado para la detección temprana de LMP

La RM puede ayudar a diferenciar las lesiones de LMP de las placas de EM en los pacientes que presenten síntomas o signos neurológicos nuevos una vez iniciado el tratamiento con natalizumab. En pacientes asintomáticos de alto riesgo, la vigilancia frecuente mediante RM, puede conducir a un diagnóstico temprano de LMP y a la obtención de mejores resultados clínicos (Prosperini et al. 2016; Scarpazza et al. 2020; Wattjes et al. 2015). Las recomendaciones para el control mediante RM se resumen a continuación:

- **Antes de iniciar el tratamiento** se debe contar con una RM reciente y completa (normalmente de menos de 3 meses), para tener de referencia.

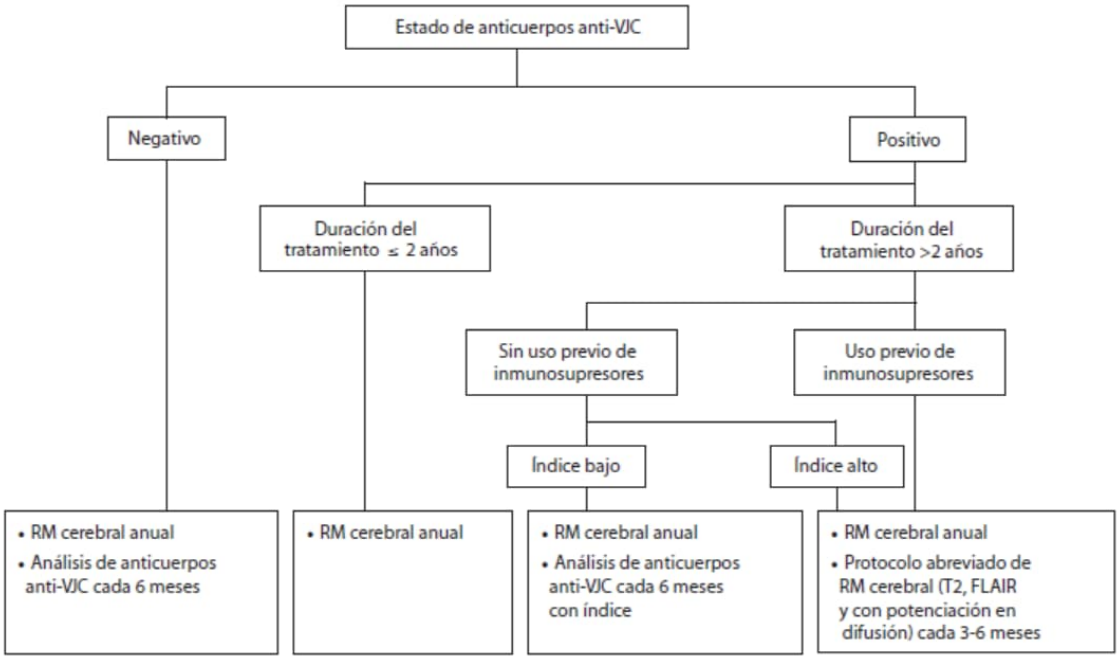
- Durante el tratamiento con natalizumab y durante los 6 meses posteriores a la interrupción del tratamiento, se debe realizar una **RM completa al menos una vez al año**. Los médicos deben evaluar la RM completa anual para detectar cualquier signo sugestivo de LMP.

- Se debe considerar el control mediante RM con mayor frecuencia, (p. ej., cada 3-6 meses), utilizando un protocolo abreviado en los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar LMP definidos en la sección 3 (Factores de riesgo para la LMP).

- Debe realizarse una RM en cuanto se detecte el primer signo o síntoma que sugiera LMP.

Las decisiones sobre el control mediante RM deben tener en cuenta los valores del índice de anticuerpos anti-VJC y el método de análisis utilizado. Se recomienda utilizar el criterio médico en la monitorización por RM. A modo de resumen, el protocolo completo de RM incluye secuencias de imágenes FLAIR (recuperación de la inversión atenuada de fluido, que tiene la mayor sensibilidad), ponderadas en T2, ponderadas en difusión (representación de lesiones de LMP activas y agudas) y ponderadas en T1 previas y posteriores al contraste. El protocolo abreviado debe incluir secuencias de imágenes FLAIR, ponderadas en T2 y ponderadas en difusión (Wattjes et al. 2015). Se facilita un resumen del control recomendado en la Figura 3.

Figura 3: Control recomendado en el paciente



VJC = virus de John Cunningham; RM = resonancia magnética; FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) = recuperación de la inversión atenuada de fluido; DWI *(diffusion-weighted imaging*) = imagen ponderada en difusión.
Índice bajo = anticuerpos anti-VJC ≤0,9 (STRATIFY JCV® DxSelectTM) o ≤0,8 (ImmunoWELL™ JCV IgG test)
Índice alto = anticuerpos anti-VJC >1,5 (STRATIFY JCV® DxSelectTM) o >1,4 (ImmunoWELL™ JCV IgG test)

5. DIAGNÓSTICO DE LMP

El diagnóstico de LMP requiere la demostración neuropatológica de los hallazgos histopatológicos típicos, junto con técnicas que muestren la presencia del VJC; o bien la presencia de manifestaciones clínicas y de imagen consistentes con el diagnóstico y que no puedan asociarse a otros trastornos, junto con la detección del VJC mediante PCR en líquido cefalorraquídeo (LCR) (Berger et al. 2013).

Además, en algunas situaciones, en ausencia de síntomas clínicos, la LMP puede considerarse confirmada basándose únicamente en los hallazgos de la RM y en la detección del ADN del VJC (Dong-Si et al. 2014).

5.1. Consideraciones importantes

Todos los pacientes tratados con natalizumab deben acudir con regularidad a consultas clínicas de seguimiento para poder detectar a tiempo cualquier cambio de su estado neurológico. **Si apareciera cualquier síntoma neurológico nuevo, deberá considerarse la posibilidad de diagnóstico de LMP**.

En todos los casos en los que esté indicado ampliar la investigación de los cambios del estado neurológico o cambios en la RM cerebral, se suspenderá la

administración de natalizumab y no se reanudará hasta haber descartado con seguridad cualquier enfermedad distinta de la EM (si fuera necesario, repetir las pruebas clínicas de RM y de laboratorio si permanece la sospecha de LMP).

Si la LMP se considera en un diagnóstico diferencial, se llevarán a cabo lo antes posible nuevas pruebas que incluyan la realización de una RM y punción lumbar para análisis del LCR.

Es necesario asesorar a los pacientes, a sus familiares y cuidadores sobre los síntomas que sugieran la aparición de LMP, así como aconsejar sobre la necesidad de estar atentos a tales síntomas durante el tratamiento con natalizumab y durante aproximadamente 6 meses después de la finalización del mismo, ya que se han notificado casos de LMP hasta 6 meses después de la finalización de este.

5.2. Evaluación clínica

Los síntomas neurológicos *de novo* o recidivantes requieren una evaluación rápida y cuidadosa para determinar la etiología subyacente a los mismos. En pacientes cuya actividad de la EM se ha mantenido estable con natalizumab, tales cambios justifican una evaluación de LMP (u otra infección oportunista). Es importante tener en cuenta que no es necesario presentar síntomas neurológicos nuevos para diagnosticar LMP (en presencia de otras evidencias confirmatorias) y que se han notificado casos de LMP asintomática.

Los profesionales sanitarios responsables han de tener en cuenta que las características clínicas de la LMP o de otras infecciones oportunistas pueden ser difíciles de distinguir de la EM, sobre todo al principio de la LMP. En general, los brotes de EM se presentan con síntomas neurológicos focales agudos que evolucionan en horas o días (p. ej., diplopía, parestesia, paraparesia); normalmente se estabilizan y a, a menudo mejoran con corticosteroides o remiten espontáneamente incluso sin tratamiento. Por el contrario, la LMP tiene un inicio subagudo y se manifiesta con síntomas insidiosos y progresivos a lo largo de varias semanas (p. ej., deterioro cognitivo, cambios de comportamiento, afasia, debilidad acusada, hemiparesia).

5.3. Evaluación mediante RM

Se recomienda realizar una RM completa para el seguimiento de los pacientes en tratamiento con natalizumab, con el fin de facilitar la toma de decisiones clínicas. Tanto en pacientes asintomáticos de alto como de bajo riesgo, cualquier lesión nueva sospechosa en la RM debe evaluarse cuidadosamente, especialmente cuando se ha seguido un protocolo abreviado.

La recuperación de la inversión atenuada de fluido (FLAIR) es la secuencia más sensible para la detección de LMP (Wattjes et al. 2015). Las secuencias de imágenes ponderadas en difusión (DWI) también pueden ser útiles para distinguir entre lesiones nuevas y placas de EM crónicas, y los cambios de RM comparados con una RM anterior (Wattjes and Barkhof 2014). Se recomienda el uso de gadolinio para evaluar

más detalladamente las lesiones sospechosas de LMP. También es recomendable la exploración por RM para la monitorización de la LMP y para la detección y monitorización del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI). No se recomienda el uso de gadolinio como método de screening de LMP.

Se deben seleccionar los parámetros de RM para cada aparato equipo para conseguir una representación satisfactoria de la anatomía del SNC y visualizar las lesiones de EM. El uso uniforme sistemático del protocolo estándar de RM ayudará a identificar las alteraciones prematuras en la RM. (Tabla 3).

En la siguiente tabla se muestran las características de la RM para tener en cuenta a la hora de realizar el diagnóstico diferencial entre EM y LMP (Vermersch et al. 2011, Kappos et al. 2011; Wattjes and Barkhof 2014; Yousry et al. 2012).

Tabla 3. Características en la RM

Característica	**EM**	**LMP**
Ubicación de las lesiones	Focales, periventriculares o sustancia blanca profunda. Las lesiones se producen en todas las regiones del cerebro, los nervios ópticos y la médula espinal.	Asimétricas, focales o multifocales. Subcorticales o sustancia blanca difusa, sustancia gris cortical y sustancia gris profunda, tronco encefálico, pedúnculos cerebelosos medios. La LMP no se observa en la médula espinal o en los nervios ópticos.
Forma de las lesiones y bordes de las lesiones	Forma ovoide o de llama; bordes bien definidos, a menudo con edema perilesional.	Forma irregular, con proyecciones tipo dedos hacia la corteza. Borde mal definido hacia la sustancia blanca, borde definido hacia la sustancia gris.
Modo de extensión	Agrandamiento inicial durante días o semanas y disminución de tamaño en meses.	Aumento progresivo del tamaño.
Efecto de masa	Las lesiones agudas grandes pueden tener efecto de masa.	No hay efecto de masa.
Imágenes ponderadas en T2	Hiperintensidad homogénea con edema circundante.	Hiperintensidad difusa a menudo con inclusiones microquísticas puntuadas. Nódulos perilesionales cerca de la lesión primaria.
Imágenes ponderadas en T1	Lesiones agudas: hipointensas o isointensas. Aumento de la intensidad de la señal en el tiempo.	De isointensa a hipointensa al comienzo, con disminución de la intensidad de la señal a lo largo del tiempo.
Imágenes FLAIR	Hiperintensa, claramente delimitada.	Hiperintensa. Es la secuencia más sensible para la detección de la LMP.

Realce de contraste en las lesiones agudas	Realce nodular homogéneo en anillo, o en anillo abierto que se ajusta a la forma y al tamaño de la lesión. Resolución en 1-2 meses.	El 43 % de las lesiones presentan realce de contraste en el momento de presentación con aspecto irregular o nodular. El realce no se ajusta a la forma y al tamaño de la lesión. Aumento del realce con SIRI.
Imágenes ponderadas en difusión	Lesiones agudas hiperintensas. Lesiones crónicas isointensas.	Lesiones agudas hiperintensas. Se distinguen nuevas lesiones de LMP en las áreas de enfermedad crónica de la sustancia blanca. No restricciones en ADC.
Atrofia	Atrofia difusa con EM progresiva.	Tras LMP-SIRI, encefalomalacia y atrofia cerebral difusa en las áreas afectadas.

ADC = coeficiente de difusión aparente; FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) = recuperación de la inversión atenuada de fluido; SIRI = síndrome inflamatorio de reconstitución inmune; RM = resonancia magnética; EM = esclerosis múltiple; LMP = leucoencefalopatía multifocal progresiva.

5.4. Pruebas analíticas

La detección de ADN del VJC por PCR en el LCR confirma el diagnóstico de LMP en pacientes con hallazgos consistentes en la RM. Sin embargo, un resultado negativo no excluye el diagnóstico, ya que las lesiones de volumen pequeño se asocian con números de copias víricas inferiores (Wijburg et al. 2018).

Si la clínica de LMP o la sospecha basada en RM sigue existiendo, a pesar del resultado negativo mediante PCR de VJC, se recomienda repetir la punción lumbar. Se considerará la biopsia cerebral para detectar el VJC si el ADN del virus no se detecta en el LCR en las pruebas repetidas, especialmente si el resultado se basa en un ensayo con un límite de detección (LoD) mayor de 11 copias/ml.

Se deben utilizar análisis cuantitativos de PCR en tiempo real para detectar el ADN del VJC y maximizar la sensibilidad y especificidad de la detección. El análisis de PCR debe tener un nivel de detección de, al menos, 11 copias/ml ya que la LMP se ha confirmado en casos con bajo número de copias en el LCR.
Podrá consultar con el Departamento Médico de las compañías titulares del medicamento los detalles del procedimiento a seguir para recoger, manipular y transportar las muestras al laboratorio.

6. MANEJO DE LA LMP

No existe ningún tratamiento específico para la LMP, salvo reducir la inmunosupresión y restaurar la respuesta inmunitaria del huésped.

6.1. Interrupción del tratamiento con natalizumab

En todos los casos en los que esté indicado ampliar la investigación de los cambios del estado neurológico o cambios en la RM cerebral, se suspenderá la administración de natalizumab y no se reanudarla reanudará hasta haber descartado con seguridad cualquier enfermedad distinta de la EM y. La administración de natalizumab solo se reanudará tras haber descartado con seguridad el diagnóstico de LMP (si fuera necesario, tras repetir las pruebas clínicas de RM y de laboratorio, si permanece la sospecha de LMP).

Natalizumab se debe suspender de forma permanente si se confirma LMP.

6.2. Reconstitución inmunitaria

Se ha utilizado PLEX y/o inmunoadsorción para eliminar rápidamente natalizumab del organismo con la intención de reconstituir la función inmunitaria del SNC de forma acelerada. Los médicos deben usar su criterio médico al considerar el uso de PLEX para tratar la LMP. En caso de utilizarse, se debe realizar un seguimiento riguroso del paciente para vigilar la aparición del SIRI, que se produce en casi todos los pacientes tratados con PLEX y parece producirse más rápidamente que en los pacientes que no reciben PLEX (Carruthers and Berger 2014; Clifford et al. 2010).

6.3. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI)

El SIRI, es una reacción inflamatoria intracerebral inmune, que se produce en prácticamente todos los pacientes con LMP asociada a natalizumab tras la retirada del medicamento. Se considera que se produce por la restauración de la función inmune.

Generalmente se sospecha de la existencia de un SIRI cuando un paciente con LMP presenta signos de empeoramiento clínico, como resultado de una reacción inflamatoria local, acompañada de la potenciación con gadolinio de las lesiones de LMP, con o sin el efecto de masa en la RM cerebral. Pueden darse secuelas graves como el coma y la muerte.

Debe controlarse al paciente ante el desarrollo del SIRI y tratar adecuadamente la inflamación asociada durante la recuperación de la LMP. Aunque puede resultar necesario tratar la reacción inmune activa para evitar el posible daño causado por el SIRI, el diagnóstico, y manejo de SIRI puede ser controvertido y no existe un consenso para su tratamiento. Los corticoides pueden ser beneficiosos especialmente en

pacientes con SIRI grave o potencialmente mortal (Clifford 2015). En la literatura médica se ha descrito una pauta de administración con corticoides para el tratamiento del SIRI que incluye metilprednisolona intravenosa (1 g al día durante 3 o 5 días) con disminución progresiva de esteroide oral durante 2 meses (Williamson and Berger 2017).

6.4. Pronóstico de la LMP

En los casos de LMP tras el tratamiento con natalizumab, el aumento en la tasa de supervivencia se ha asociado a una menor discapacidad funcional antes del diagnóstico de LMP, una menor edad del paciente, una menor carga viral de VJC y una afectación cerebral más localizada en la RM en el momento del diagnóstico (Dong-Si et al. 2015). Además, se ha informado de que los pacientes asintomáticos en el momento del diagnóstico de LMP tienen una mejor supervivencia y menor discapacidad funcional que los pacientes sintomáticos (Dong-Si et al. 2014; Prosperini et al. 2016).

7. INFORMACIÓN ADICIONAL

Los profesionales sanitarios deben comentar con el paciente el perfil beneficio-riesgo del tratamiento con natalizumab y proporcionarle los materiales informativos que correspondan, que incluyen la tarjeta para pacientes, los formularios de inicio, continuación y discontinuación del tratamiento y la lista de verificación previa a la administración en el caso de pacientes que se autoadministren o los cuidadores que administren natalizumab por vía SC.

Debido a que el riesgo de desarrollar LMP aumenta con la duración del tratamiento, se debe volver a informar al paciente sobre los riesgos de LMP con natalizumab al cabo de 24 meses de tratamiento y recordarle los indicios y síntomas tempranos de la enfermedad, así como también a su pareja y/o cuidadores. Es necesario informar también a los pacientes que discontinúan el tratamiento con natalizumab que se han producido casos de LMP en pacientes hasta 6 meses después de la última dosis del medicamento y se debe continuar con el mismo protocolo de monitorización durante aproximadamente 6 meses tras discontinuar el tratamiento.

Los profesionales sanitarios deben aconsejar a los pacientes sobre la importancia de la administración del medicamento sin interrupciones, en particular, en los primeros meses de tratamiento.

Todos los profesionales sanitarios deben saber que es responsabilidad del médico especialista a cargo del tratamiento determinar la idoneidad del paciente para la

administración de natalizumab por vía SC fuera del ámbito hospitalario por un profesional sanitario o autoadministrado por el paciente o su cuidador.

La administración de natalizumab por vía SC fuera del ámbito hospitalario y la autoadministración por el paciente o por el cuidador no sustituye la necesidad de contacto periódico y seguimiento clínico por parte del médico especialista del paciente.

- Tarjeta para el paciente y formularios de tratamiento

Pueden solicitarse copias impresas de estos (formato papel) en las siguientes direcciones de las compañías titulares de los medicamentos:

Biogen Spain S.L.
Correo electrónico: safety.spain@biogen.com
Teléfono: 91 310 71 10

Sandoz Farmacéutica S.A
Correo electrónico: sandoz.tecuida @sandoz.com
Teléfono gratuito: 900 101 150

- Lista de verificación previa a la administración SC

Pueden solicitarse copias impresas (formato papel) en la siguiente dirección de la compañía titular del medicamento por vía SC:

Biogen Spain S.L.
Correo electrónico: safety.spain@biogen.com
Teléfono: 91 310 71 10

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en https://www.notificaRAM.es

8. BIBLIOGRAFÍA

Berger,J. R., A. J. Aksamit, D. B. Clifford, L. Davis, I. J. Koralnik, J. J. Sejvar, R. Bartt, E. O. Major, and A. Nath. 2013. 'PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section' *Neurology*,80: 1430-8.

Bozic, C., M. Subramanyam, S. Richman, T. Plavina, A. Zhang, and B. Ticho. 2014. 'Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial', *Eur J Neurol*, 21: 299-304.

Carruthers, R. L., and J. Berger. 2014. 'Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice'. *Mult Scler Relat Disord*, 3: 419-30.

Clifford, D. B. 2015. 'Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy', *J Neurovirol*, 21: 632-6.

Clifford, D. B., A. De Luca, D. M. Simpson, G. Arendt, G. Giovannoni, and A. Nath. 2010. 'Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases', *Lancet Neurol*, 9: 438-446.

Dong-Si, T., S. Gheuens, A. Gangadharan, M. Wenten, J. Philip, J. McIninch, S. Datta, N. Richert, C. Bozic, G. Bloomgren, S. Richman, T. Weber, and D. B. Clifford. 2015. 'Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy', *J Neurovirol*, 21: 637-44..

Dong-Si, T., S Richman, M. P. Wattjes, M. Wenten, S. Gheuens, J. Philip, S. Datta, J. McIninch, C. Bozic, G. Bloomgren, and N. Richert. 2014. 'Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients', *Ann Clin Transl Neurol*, 1: 755-64.

Ho, P. R., H. Koendgen, N. Campbell, B. Haddock, S. Richman, and I. Chang. 2017. 'Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies', *Lancet Neurol*, 16: 925-33.

Kappos, L., D. Bates, G. Edan, M. Eraksoy, A. Garcia-Merino, N. Grigoriadis, H. P. Hartung, E. Havrdová, J. Hillert, R. Hohlfeld, M. Kremenchutzky, O. Lyon-Caen, A. Miller, C. Pozzilli, M. Ravnborg, T. Saida, C. Sindic, K. Vass, D. B. Clifford, S. Hauser, E. O. Major, P. W. O'Connor, H. L. Weiner, M. Clanet, R. Gold, H. H. Hirsch, E. W. Radü, P. S. Sørensen, and J. King. 2011. 'Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring', *Lancet Neurol*, 10: 745-58.

Prosperini L., N. de Rossi, C. Scarpazza, L. Moiola, M. Cosottini, S. Gerevini, R. Capra, and Italian PML study group. 2016. 'Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry', *PLoS One*, 11: e0168376.

Scarpazza, C., A. Signori, M. Cosottini, M. P. Sormani, S. Gerevini, and R. Capra. 2020. ‘Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate’, *Mult Scler*, 26: 1227-36.

Vermersch P., L. Kappos, R. Gold, J. F. Foley, T. Olsson, D. Cadavid, C. Bozic, S. Richman. 2011. ‘Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy’. *Neurology*, 76: 1697-704.

Wattjes M. P., F. Barkhof. 2014. ‘Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI’*, Curr Opin Neurol*, 27: 260-70.

Wattjes, M. P., À Rovira, D. Miller, T. A. Yousry, M. P. Sormani, M. P. de Stefano, M. Tintoré, C. Auger, C. Tur, M. Filippi, M. A. Rocca, F. Fazekas, L. Kappos, C. Polman, Barkhof Frederik, and Montalban Xavier. 2015. ‘Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients’, *Nat Rev Neurol,* 11: 597-606.

Wijburg M. T., I. Kleerekooper, B. I. Lissenberg-Witte, M. de Vos, C. Warnke, B. M. J. Uitdehaag, F. Barkhof, J. Killestein, and M. P. Wattjes. 2018. ‘Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume With JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab-Treated Patients With Multiple Sclerosis’, *JAMA Neurol,* 75: 827-33.

Williamson E. M. L., and J. R. Berger. 2017. ‘Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies’. *Neurotherapeutics*, 14: 961-73.

Wollebo, H. S., M. K. White, J. Gordon, J. R. Berger, and K. Khalili. 2015. ‘Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC’, *Ann Neurol*, 77: 560-70.

Yousry, T. A., D. Pelletier, D. Cadavid, A. Gass, N. D. Richert, E. W. Radue, and M. Filippi. 2012. ‘Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy’, *Ann Neurol*, 72: 779-87.