



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Dimetilfumarato: nuevas recomendaciones para prevenir el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Dra. Maite Inthamoussu, Dr. Federico Garafoni, Dra. Florencia Galarraga, Dr. Alejandro Goyret.

En noviembre de 2020, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una alerta farmacológica acerca de nuevas recomendaciones para prevenir el riesgo de LMP en pacientes que reciben dimetilfumarato, a raíz del reporte de nuevos casos en contexto de linfopenia leve. La Food and Drug Administration (FDA) no ha realizado nuevas recomendaciones.

Dimetilfumarato (DMF) es un inmunomodulador indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente según la AEMPS y la FDA.

No se conoce con exactitud el mecanismo de acción de DMF. Este es un éster del ácido fumárico que activa la vía de transcripción del factor nuclear 2, que representaría un sistema de defensa celular ante estímulos tóxicos, incluyendo estrés inflamatorio y oxidativo potencialmente involucrados en la patogenia de la EM. DMF es de administración oral. Se elimina principalmente en forma de dióxido de carbono (CO₂) expirado y como parte del ciclo del ácido tri-carboxílico. Su vida media de eliminación es de 12 minutos y la de su metabolito (mono-metil-fumarato) unas 36 horas. A pesar de ello presenta un efecto biológico más prolongado.

Es conocido el riesgo de LMP asociado al uso de este fármaco, está descrito en su ficha técnica de la AEMPS. Esta patología es una infección oportunista que afecta el sistema nervioso central, causada por el virus de John Cunningham (VJC), que puede ser mortal o causante de discapacidad grave.

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>

En esta línea se dispone desde el año 2015 un informe de posicionamiento terapéutico sobre DMF de la AEMPS, donde se identifica que al momento de la aprobación de dicho fármaco se contaba con 4 casos identificados con LMP vinculados a su uso pero no se contaba con la suficiente evidencia y registros para establecer la potencial causalidad. En estos casos los individuos presentaron linfopenia grave.

Existe un riesgo aumentado en pacientes que reciben dimetilfumarato y presentan linfopenia prolongada moderada a grave (linfopenia inferior a $0,5 \times 10^9/L$ en un período mayor a seis meses), aunque se han reportado casos en pacientes con linfopenia leve (linfopenia igual o superior a $0,8 \times 10^9/L$ y por debajo del límite inferior de la normalidad). Además, la mayoría de los casos de LMP durante la experiencia poscomercialización se produjeron en pacientes mayores de 50 años. Este riesgo aumentado de LMP también se ha visto con otros fármacos inmunosupresores utilizados para el tratamiento de la EM, como por ejemplo natalizumab.

Al consultar el Centro Monitorización de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud en Uppsala (Vigiaccess), se informa al 30 de julio de 2021, 12712 casos de infecciones, de los cuales 94 reportes corresponden a LMP.

Por este motivo, la AEMPS actualizó sus recomendaciones para prevenir la aparición de LMP, considerando los recuentos linfocitarios y otros posibles factores de riesgo adicionales, las cuales se detallan a continuación.

Recomendaciones de uso

- Dimetilfumarato está contraindicado en caso de sospecha o confirmación de LMP.
- *Antes de iniciar el tratamiento:*
 - Hemograma completo. No iniciar el tratamiento con dimetilfumarato en caso de linfopenia severa (menor a $0,5 \times 10^9/L$).
 - Informar a los pacientes sobre los síntomas y signos sugestivos de LMP.
- *Durante el tratamiento:*
 - Hemograma completo cada 3 meses.
 - Suspender el tratamiento en aquellos pacientes con linfopenia severa y persistente durante más de 6 meses.
 - En pacientes con linfopenia moderada (mayor o igual a $0,5 \times 10^9/L$ e inferior a $0,8 \times 10^9/L$), reconsiderar el riesgo-beneficio del tratamiento.
 - En pacientes con recuentos linfocitarios por debajo del límite inferior de la normalidad, se recomienda intensificar el control y considerar la existencia de factores adicionales, que incluyen:
 - Duración del tratamiento: aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento, los casos identificados han ocurrido después de 1 a 5 años de tratamiento.
 - Descensos importantes en los recuentos de linfocitos T, CD4+ y, especialmente, CD8+.
 - Tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador previo.
- *Suspender el tratamiento ante el primer signo o síntoma indicativo de LMP.*

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>

¿Qué hacer con esta información?

Se alienta a los médicos prescriptores a seguir las recomendaciones de la AEMPS de monitoreo clínico (síntomas y signos sugestivos de linfopenia y LMP) y paraclínico (hemograma completo) en pacientes que reciban dimetilfumarato.

Se destaca la importancia de explicar a los pacientes la realización de consulta médica precoz en caso de aparición de síntomas sugestivos de LMP (motores o visuales, deterioro cognitivo), y, y por parte de los profesionales sanitarios realizar acciones de farmacovigilancia, mediante la notificación espontánea de eventos adversos ante el Ministerio de Salud Pública (MSP).

Bibliografía

Ficha técnica AEMPS Tecfidera®. Consultada julio 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113837001/FT_113837001.pdf

Ficha técnica FDA Tecfidera®. Consultada julio 2021. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/204063s020lbl.pdf

AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dimetilfumarato (Tecfidera®). Abril 2015.

AEMPS. Nota de seguridad. Dimetilfumarato (Tecfidera®): nuevas recomendaciones para prevenir el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Noviembre 2020.

Baldwin KJ, Hogg JP. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2013 Jun;26(3):318-23. doi: 10.1097/WCO.0b013e328360279f. PMID: 23493158.

Organización Mundial de la Salud. VigiAccess. Consultado julio 2021

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>