



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Dimetilfumarato para la esclerosis múltiple (Revisión)

Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D

Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D.
Dimethyl fumarate for multiple sclerosis
(Dimetilfumarato para la esclerosis múltiple).
Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 4. Art. No.: CD011076.
DOI: [10.1002/14651858.CD011076.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011076.pub2).

www.cochranelibrary.com/es

[Revisión de intervención]

Dimetilfumarato para la esclerosis múltiple

Zhu Xu¹, Feng Zhang², FangLi Sun³, KeFeng Gu⁴, Shuai Dong², Dian He¹

¹Department of Neurology, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang, China. ²Department of Neurology, Jinan No. 6 People's Hospital, Jinan, China. ³Department of Medical Imaging, Jinan No. 6 People's Hospital, Jinan, China. ⁴Department of Interventional Radiology, Jinan No. 6 People's Hospital, Jinan, China

Contacto: Dian He, Department of Neurology, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, No. 28, Gui Yi Street, Guiyang, Guizhou Province, 550004, China. ileks@163.com.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane de Esclerosis Múltiple y Enfermedades Raras del Sistema Nervioso Central.

Estado y fecha de publicación: Nueva, publicada en el número 4, 2015.

Referencia: Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis (Dimetilfumarato para la esclerosis múltiple). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4. Art. No.: CD011076. DOI: [10.1002/14651858.CD011076.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011076.pub2).

Copyright © 2015 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

La esclerosis múltiple (EM) a menudo da lugar a discapacidad neurológica grave y a un deterioro grave en la calidad de vida. El objetivo ideal del tratamiento modificador de la enfermedad para la EM es prevenir el empeoramiento de la discapacidad y mejorar la calidad de vida. Se considera que el dimetilfumarato tiene actividad inmunorreguladora y un efecto neuroprotector. Ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency como tratamiento de primera línea para los pacientes adultos con EM recurrente-remitente (EMRR).

Objetivos

Evaluar los efectos beneficiosos y la seguridad del dimetilfumarato como monoterapia o tratamiento de combinación versus placebo u otros fármacos modificadores de la enfermedad aprobados (interferón beta, acetato de glatiramer, natalizumab, mitoxantrona, fingolimod, teriflunomida, alemtuzumab) para los pacientes con EM.

Métodos de búsqueda

El coordinador de búsquedas de ensayos buscó en el registro especializado del Grupo Cochrane de Esclerosis Múltiple y Enfermedades Raras del Sistema Nervioso Central (Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the Central Nervous System Group) (4 junio 2014). Se examinaron las listas de referencias de las revisiones publicadas y los artículos recuperados y se realizaron búsquedas de informes (2004 hasta junio de 2014) de las sociedades de EM en Europa y América. También se estableció contacto con investigadores que participaron en los ensayos de dimetilfumarato y el Biogen Idec Medical Information.

Criterios de selección

Se incluyeron los ensayos clínicos controlados aleatorios (ECA) de grupos paralelos con una duración del seguimiento igual o mayor de un año que evaluaron el dimetilfumarato, como monoterapia o tratamiento de combinación, versus placebo u otros fármacos modificadores de la enfermedad aprobados para los pacientes con EM sin restricciones con respecto a la dosis, la frecuencia de administración y la duración del tratamiento.

Obtención y análisis de los datos

Se utilizaron los procedimientos metodológicos estándar de la Colaboración Cochrane. Dos autores de la revisión, de forma independiente, evaluaron la calidad de los ensayos y extrajeron los datos. Los desacuerdos se discutieron y resolvieron mediante consenso entre los autores de la revisión. Se estableció contacto con los investigadores principales de los estudios incluidos para obtener datos adicionales o para confirmar datos.

Resultados principales

Se incluyeron dos ECA con 2667 pacientes adultos con EMRR para evaluar la eficacia y la seguridad de dos dosis de dimetilfumarato (240 mg por vía oral tres veces al día o dos veces al día) mediante la comparación directa con placebo durante dos años. Entre ellos, se seleccionó una submuestra de 1221 pacientes (45,8%) para participar en evaluaciones con IRM por cada sitio de estudio con capacidades propias para la IRM. No se ha encontrado un estudio de comparación directa con poder estadístico adecuado que incluya un comparador de tratamiento activo. Los metanálisis mostraron que el dimetilfumarato tres veces al día y dos veces al día redujo el número de pacientes que presentó recurrencia (cociente de riesgos [CR] 0,57; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,50 a 0,66; $p < 0,00001$ y 0,64; IC del 95%: 0,54 a 0,77; $p < 0,00001$; respectivamente) o empeoramiento de la discapacidad (CR 0,70; IC del 95%: 0,57 a 0,87; $p = 0,0009$ y 0,65; IC del 95%: 0,53 a 0,81; $p = 0,0001$; respectivamente) durante dos años, en comparación con placebo. Los efectos del tratamiento se redujeron en los análisis de escenario de casos probables al considerar el efecto de los abandonos. Ambas dosis también redujeron la tasa anual de recurrencia. Los datos de las lesiones activas obtenidos con los exámenes con IRM no se combinaron debido a que en ambos estudios hubo un riesgo alto de sesgo de selección de los resultados de la IRM y a la falta de precisión en los datos de la IRM, así como a la heterogeneidad obvia entre los estudios. En cuanto al perfil de seguridad, ambas dosis aumentaron el riesgo de eventos adversos y el riesgo de interrupción de los fármacos debido a eventos adversos. Los eventos adversos más frecuentes incluyeron sofocos y eventos gastrointestinales (dolor en el abdomen superior, náuseas y diarrea). Los eventos adversos poco frecuentes incluyeron linfopenia y leucopenia, aunque fue más probable que ocurrieran al administrar dimetilfumarato en comparación con placebo (dosis alta: CR 5,25; IC del 95%: 2,20 a 12,51; $p = 0,0002$ y 5,23; IC del 95%: 2,47 a 11,07; $p < 0,0001$, respectivamente; dosis baja: CR 5,69; IC del 95%: 2,40 a 13,46; $p < 0,0001$ y 6,53; IC del 95%: 3,13 a 13,64; $p < 0,00001$, respectivamente). Ambos estudios presentaron un sesgo alto de deserción debido al desequilibrio en los motivos de los abandonos entre los grupos. La calidad de las pruebas del resultado de recurrencia fue moderada, aunque para el empeoramiento de la discapacidad fue baja.

Conclusiones de los autores

Hay pruebas de calidad moderada para apoyar que el dimetilfumarato a una dosis de 240 mg por vía oral tres veces al día o dos veces al día reduce el número de pacientes con recurrencia y la tasa anual de recurrencia durante dos años de tratamiento en comparación con placebo. Sin embargo, la calidad de las pruebas para apoyar el efecto beneficioso con respecto a la reducción del número de pacientes con empeoramiento de la discapacidad es baja. No hay datos de alta calidad disponibles para evaluar el efecto beneficioso sobre los resultados de la IRM. Los efectos adversos frecuentes como los sofocos y los eventos gastrointestinales son leves a moderados en la mayoría de los pacientes. La linfopenia y la leucopenia son eventos adversos poco frecuentes, aunque se asociaron significativamente con el dimetilfumarato. Ambas dosis de dimetilfumarato tienen efectos beneficiosos y perfil de seguridad similares, lo que apoya la opción de la administración de la dosis baja. Se necesitan estudios nuevos de alta calidad y con un seguimiento a largo plazo para evaluar el efecto beneficioso del dimetilfumarato en la prevención del empeoramiento de la discapacidad y para observar los efectos adversos a largo plazo, incluida la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Tratamiento oral de primera línea con dimetilfumarato (BG-12) para los pacientes con esclerosis múltiple

Antecedentes

El dimetilfumarato fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency de los Estados Unidos para los adultos con esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR). No se requiere haber probado con otra medicación antes de prescribir dimetilfumarato. Aunque hay datos de revisiones no Cochrane disponibles, es importante evaluar sistemáticamente su eficacia y seguridad como monoterapia versus placebo.

Características de los estudios

Se efectuaron búsquedas en las bases de datos médicas para obtener estudios que hubieran asignado al azar a los participantes a dimetilfumarato o a un fármaco control (ensayos controlados aleatorios). Se consideró la eficacia de este tratamiento con respecto a la aparición de recurrencia y progresión de la enfermedad.

Resultados clave y calidad de las pruebas

Se encontraron pruebas de calidad moderada de que ambas dosis de dimetilfumarato reducen el número de pacientes con EMRR que presentan una recurrencia después de dos años de tratamiento, mientras que hay pruebas de baja calidad que muestran que la medicación reduce el número de pacientes que presentan empeoramiento de la discapacidad al final de un período de dos años.

Los efectos adversos frecuentes como sofoco y eventos gastrointestinales (diarrea, náuseas y dolor en el abdomen superior) son leves a moderados en la mayoría de los pacientes. El dimetilfumarato puede tener efecto sobre el sistema inmunológico del cuerpo al causar una disminución en el número de leucocitos que ayudan a combatir la infección. Más pacientes de los grupos tratados con dimetilfumarato experimentaron dicha reducción en comparación con los tratados con placebo. Se encontraron pruebas de calidad moderada de que fue más probable que los pacientes abandonaran el estudio temprano debido a eventos adversos cuando fueron tratados con dimetilfumarato en comparación con placebo.