



# Los fumaratos, herramienta para reforzar el arsenal terapéutico del dermatólogo

**JUAN PABLO RAMÍREZ**

Periodista especializado en salud

La Agencia Española del Medicamento y los Productos Sanitarios (Aemps) ha dado el visto bueno a dimetilfumarato (Skilarence, desarrollado por Almirall) para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que precisan de un tratamiento con un medicamento sistémico, constituyendo una nueva opción de tratamiento oral que aporta un buen equilibrio de eficacia y seguridad, especialmente, con el uso a largo plazo. Desde hace más de 20 años, estos fármacos se utilizan con éxito en países como Alemania.

**KEY WORDS:** Dimetilfumarato, psoriasis, placas, dermatología, medicamento sistémico.

Más de 20 años de experiencia en Alemania y diferentes estudios y ensayos clínicos han demostrado la eficacia de los ésteres del ácido fumárico (“fumaratos”) en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. En concreto, seis estudios randomizados y 29 observacionales, que incluyeron en total 3.419 pacientes, han puesto de manifiesto su nivel de eficacia y perfil de seguridad. Según un artículo publicado por el Departamento de Dermatología del Erasmus Medical Center de Róterdam (Países Bajos) por el Profesor Deepak MW Balak<sup>1</sup>, entre el 50 y el 70 por ciento de los pacientes incluidos en los estudios presentaron mejoras de al menos el 75 por ciento en las primeras 16 semanas de tratamiento.

“Los fumaratos se utilizan en Alemania en la psoriasis moderada-grave desde hace más de 20 años y representan un porcentaje muy importante en los tratamientos sistémicos de la patología. En España y en la mayoría de los países de Europa no los hemos tenido disponibles y por tanto no tenemos experiencia con este grupo de fármacos en la psoriasis”, señala Pablo de la Cueva, jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Infanta Leonor y vicepresidente de la Sección Centro de la Academia Española de Dermatología y Vene-reología (SCAEDV).

Las referencias de este grupo de medicamentos han ido llegando a los congresos y reuniones médicas sobre todo desde Alemania, país en el que vienen utilizándose desde 1959. “Desde luego es una situación extraña el no haber podido disponer del fármaco en nuestro país, pero la causa la desconozco”, explica De la Cueva.

**Autor para correspondencia:**

Nombre Juan Pablo Ramírez  
Dirección Barón de la Torre, 5  
Teléfono 913 83 43 24  
mail redaccion@wecare-u.com



## DIFERENTES FORMULACIONES

Existen diferentes formulaciones de fumaratos. La única aprobada hasta hace poco para el tratamiento de la psoriasis consistía en una mezcla a dosis fijas de dimetil fumarato (DMF) y tres sales de monoetil fumarato (calcio, magnesio, zinc). En países como Holanda la disponibilidad de dicha combinación es baja, pero

podían conseguirse diferentes formulaciones magistrales que combinan DMF con la sal de calcio del MEF.

Ante la evidencia llegada de Alemania algunos países optaron en el pasado por el uso fuera de indicación de estos medicamentos. "El uso 'off-label' es infrecuente, casi anecdótico en nuestro país. Otros países de Europa lo han empleado con las garantías de eficacia y seguridad por

el que se registró para la indicación en psoriasis", afirma De la Cueva. Reino Unido, Irlanda, Países Bajos, Austria e Italia recurrieron en el pasado a su uso fuera de indicación, pero contando con el respaldo de las guías europeas S3 que ponen en valor la favorable razón riesgo-beneficio de los fumaratos en el tratamiento sistémico de la psoriasis. (Tabla 1).

TABLA 1

SUMMARY OF CHARACTERISTICS AND OUTCOMES FROM RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS OF FUMARIC ACID ESTERS (FAEs) USED IN THE TREATMENT OF PSORIASIS

Nº	Study	Sample Size	Treatment duration weeks	Risk of bias	Treatment arm	FAEs dosage per day	PASI-75 response (%)	Mean change in PASI (%)	Proportion with AEs (%)	Withdrawal rate owing to AEs (%)
<b>FAEs in combination with other treatments compared with FAEs alone</b>										
1	Balak et al.	50	12	Low	FAEs + placebo	720 mg DMF + 570 mg MEF	20	-65	84	32
					FAEs + cetirizine	720 mg DMF + 570 mg MEF	20	-66	84	24
2	Gollnick et al.	134	13	Low	FAEs + placebo ointment	720 mg DMF + 570 mg MEF	NR	-52	79	30
					FAEs + calcipotriol ointment	720 mg DMF + 570 mg MEF	NR	-76	82	21
<b>FAEs compared with other systemic psoriasis treatments</b>										
3	Fallah Arani et al.	54	16	Unclear	FAEs	720 mg DMF + 570 mg MEF	19	-42	92	8
					MTX	NA	24	-54	100	16
<b>FAEs compared with placebo</b>										
4	Altmeyer et al.	100	16	Unclear	FAEs	720 mg DMF + 570 mg MEF	NR	-50	76	39
					Placebo	NA	NR	NR	16	2
5	Peeters et al.	27	16	Unclear	FAEs	720 mg DMF + 570 mg MEF	NR	NR	69	15
					Placebo	NA	NR	NR	NR	0
6	Nieboer et al.	45	16	Unclear	FAEs	480 mg DMF + 380 mg MEF	NR	NR	87	35
					FAEs (DMF)	480 mg DMF	NR	NR	86	18
7	Nugteren-Huying et al.	39	16	Unclear	FAEs	720 mg DMF + 570 mg MEF	NR	NR	NR	8
					FAEs (OF)	1704 mg OF + 48mg MEF	NR	NR	NR	23
					Placebo	NA	NR	NR	NR	8

AEs, adverse events; DMF, dimethylfumarate; MEF, monoethylfumarate; MTX, methotrexate; NA, not applicable; NR, not reported; OF, octylfumarate; PASI, Psoriasis Area Severity Index.

## TRAS LOS PASOS DE ALEMANIA

La situación podría cambiar tras la opinión positiva emitida por la Agencia Europea del Medicamento el 21 de abril de 2017 sobre una nueva formulación que contiene dimetil fumarato (DMF) como único principio activo. "En nuestro país se ha aprobado recientemente un fumarato, dimetilfumarato (DMF), con la indicación en psoriasis moderada grave y podremos corroborar la experiencia de Alemania y la que se ha obtenido de los ensayos clínicos realizados para obtener la indicación", añade el jefe de Servicio de Dermatología del Infanta Leonor y también profesor asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Esos pasos se han traducido en investigación. "De hecho en la actualidad estamos efectuando determinados centros de nuestro país un ensayo clínico en el que ya estamos empleando el fármaco y adquiriendo experiencia en su manejo", añade De la Cueva.

"En Alemania se ha empleado fundamentalmente un fármaco que incluía varios ésteres del ácido fumárico. El nuevo fármaco que tendremos disponible en España (y en toda Europa) únicamente contendrá dimetilfumarato, que ha demostrado en un ensayo clínico una eficacia comparable a la de la combinación comercializada en Alemania", manifiesta De la Cueva.

## SEIS ENSAYOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

En seis ensayos randomizados se trató con fumaratos un total de 320 pacientes, en la mayoría de los casos durante un periodo de entre 12 y 16 semanas. El ensayo clínico que se realizó en 1994 en Alemania incluyó a 100 pacientes. El índice de severidad del área de psoriasis (PASI, por sus siglas en inglés) se redujo en un 50 por ciento en los pacientes que recibieron fumaratos. En otro ensayo clínico realizado en 1990 en Países Bajos se comparó la combinación a dosis fijas alemana con octil fumarato y placebo; la combinación de fumaratos mostró una reducción clínicamente significativa de la severidad de la enfermedad. En los otros cuatro estudios randomizados se observaron mejoras en el ratio de severidad de la enfermedad del 42 al 76 por ciento.

Los estudios observacionales, incluyeron a 3.119 pacientes, y aunque su calidad metodológica no es tan alta como la de los ensayos clínicos aportan datos de mucho interés, según el Departamento de Dermatología del Erasmus Medical Center.

El mayor de estos estudios incluyó 984 pacientes, y tuvo carácter retrospectivo. El 82 por ciento de los pacientes tratados mostraron una mejoría clara después de 36 meses de tratamiento. Una de las conclusiones de estos ensayos observacionales es que los primeros signos de mejora se producen después de seis semanas de tratamiento.

Hasta la fecha, el uso 'off-label' de este tipo de fármacos es infrecuente o casi anecdótico en nuestro país, según explica De la Cueva





## POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Los estudios observacionales ponen de manifiesto que las molestias gastrointestinales y el enrojecimiento de la piel son los efectos adversos más comunes.

Los dolores abdominales, las náuseas o la diarrea se produce en un 60 por ciento de los pacientes tratados con FAE. En un estudio con 66 pacientes que recibieron fumaratos durante un periodo prolongado de tiempo se observó rubefacción de la piel en el 55 por ciento de los casos. Estos efectos adversos suelen aparecer sobre todo durante los primeros tres meses, para ir decreciendo en el tiempo.

*“Para mejorar la tolerabilidad, se recomienda empezar el tratamiento con una dosis inicial baja y proseguir con incrementos graduales”,* señala De la Cueva sobre los posibles efectos adversos de este grupo de fármacos.

El jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Infanta Leonor añadió algunos consejos para mitigar posibles efectos adversos: *“los comprimidos serán ingeridos enteros sin morder ni masticar. DMF se tomará durante o inmediatamente después de una comida con suficiente líquido. El paciente debe tratar de tomar DMF con un derivado lácteo, por ejemplo un yogur, un vaso de leche o una porción de queso”.*

El especialista subrayó que a los pacientes que comiencen con tratamiento se les indicará que tomen por lo menos entre un litro y medio y dos litros de agua diarios.

Para paliar los efectos adversos más comunes en estos pacientes, el dermatólogo puede recurrir a diferentes estrategias. En el caso de rubefacción o enrojecimiento, *“se ha observado que la administración de ácido acetil salicílico media hora antes de tomar el medicamento*

*puede aliviar estos síntomas”,* explicó De la Cueva. Cuando se produce una diarrea, *“inicialmente se recomienda reducir la dosis, rehidratación oral con líquidos que contengan agua, sal y azúcar, y evitar alimentos que puedan agravar la diarrea. En caso de necesitar tratamiento farmacológico, se puede prescribir un fármaco anti-diarreico como loperamida o similar”,* añadió. En cuanto a la posibilidad de que se produzcan náuseas o vómitos se recomienda en casos graves *“el tratamiento sintomático con antieméticos como metoclopramida, domperidona o similares a dosis de acuerdo a su ficha técnica”.* En caso de que se produjese dolor abdomi-



## LOS FUMARATOS EN LAS GUÍAS

Las guías europeas S3 incluyen el uso de fumaratos para el tratamiento de la psoriasis desde 2009, al igual que diferentes documentos publicados en Alemania y Holanda. Este grupo de fármacos aparece también en las guías estadounidenses, donde están incluidos en segunda línea, ya que la FDA no ha aprobado su uso.

La dosis media más frecuente es de 215 mg por día, pero puede reducirse por cuestiones de tolerabilidad. El uso de tratamientos tópicos concomitantes es recomendado para conseguir mejores resultados. Sin embargo, su combinación con otros tratamientos sistémicos no se recomienda por el momento debido a la poca experiencia en combinarlos que existe en la actualidad. El hecho de que los fumaratos no tengan efectos inmunosupresores significativos a largo plazo podría suponer un ventaja en comparación con algunos tratamientos sistémicos. Por el momento no se dispone de estudios específicos de interacciones, pero en un análisis retrospectivo con 69 pacientes tratados con fumaratos y que requerían al menos alguna medicación por otra enfermedad crónica menos del 5 por ciento de los casos presentaron interacciones. ■

*nal “inicialmente se recomienda reducir la dosis. En caso de necesidad de tratamiento farmacológico, pueden prescribirse fármacos inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de receptores H2”,* advirtió el especialista.

Como pone de manifiesto el artículo del Erasmus Medical center *“el perfil a largo plazo de la terapia con fumaratos es favorable”.* No existen evidencias sobre aumento de infecciones, neoplasias, u otros efectos adversos graves. A las mismas conclusiones se llegó en el estudio alemán llevado a cabo con 984 pacientes, quienes habían consumido fumaratos durante un periodo de tres años y medio.

1 Balak DM, Fallah Arani S, Hajdarbegovic E, Hagemans CA, Bramer WM, Thio HB, Neumann HA. Efficacy, effectiveness and safety of fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: a systematic review of randomized and observational studies. Br J Dermatol. 2016 Aug;175(2):250-62.