

Dimetil fumarato: riesgo de alopecia *areata*

Mariano Madurga Sanz

Consultor en Farmacovigilancia. Email: mmadurgasanz@gmail.com

En los Países Bajos se ha incorporado a la información de los medicamentos con dimetil fumarato (o fumarato de dimetilo) el riesgo de ocasionar casos de alopecia *areata*. Se puede presentar esta reacción adversa tanto en su uso en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 13 años y ma-

yores con *esclerosis múltiple remitente-recurrente* (EMRR) (Tecfidera® y EFG) como en el tratamiento de *psoriasis en placas*, de moderada a grave, en adultos que precisan de un tratamiento, con un medicamento sistémico (Skilarence®).

El Centro Nacional de Farmacovigilancia Lareb, de los Países Bajos, ha recibido 92 casos de alopecia en pacientes relativamente jóvenes que utilizan dimetil fumarato (Lareb, 2020). La mayoría de las notificaciones procedían del laboratorio titular de la autorización de comercialización (TAC) y la mayoría de las notificaciones se recibieron en los últimos 2 años, lo cual posiblemente también está relacionado con el aumento del número de pacientes que utilizan el fármaco, pero que no se describe en las fichas técnicas (o *Resumen de las Características del Producto*, RCP) holandesas de los medicamentos que contienen dimetil fumarato. En la mayoría de los casos se continuó con el tratamiento y la mayoría de los pacientes no se habían recuperado de la alopecia en el momento de su notificación. El tiempo hasta el inicio de su aparición osciló desde varias semanas hasta meses después de instaurarse el tratamiento.

Aunque se ha descrito alopecia *areata* en pacientes con *esclerosis múltiple* e incluso se ha demostrado que el dimetil fumarato es un posible tratamiento para la alopecia *areata*, la mayoría de las notificaciones reci-

bidas por Lareb se refieren a la alopecia difusa y no a la alopecia *areata*.

Dimetil fumarato es un agente inmunomodulador que se utiliza en el tratamiento de la *psoriasis en placas* (Skilarence®) y en la *esclerosis múltiple remitente-recurrente* (Tecfidera®). Se ha demostrado que activa la vía del factor nuclear derivado de eritroide 2 (Nrf2) mediante el agotamiento del glutatión. La vía Nrf2 es una vía protectora contra el daño oxidativo. En la *psoriasis en placas*, la inhibición de la depleción de glutatión en las células involucradas en la patogénesis de la *psoriasis* conduce a la inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias, la disminución del infiltrado inflamatorio en las placas psoriásicas por inducción de eventos pro-apoptóticos, la inhibición de la proliferación de queratinocitos y a una expresión reducida de moléculas de adhesión. En la *esclerosis múltiple*, se desconoce el mecanismo exacto del efecto terapéutico, pero se ha demostrado que dimetil fumarato disminuye la activación de las células inmunitarias y la liberación de citocinas proinflamatorias en los pacientes. Los estudios preclínicos también indican que las respuestas farmacodinámi-

cas de fumarato de dimetilo parecen estar principalmente mediadas por la activación de la vía del Nrf2, habiendo demostrado regular al alza en los pacientes la expresión de los genes antioxidantes dependientes de este (por ejemplo, NAD(P)H deshidrogenasa, quinona 1; [NQO1]).

Así pues, dado que dimetil fumarato activa la vía Nrf2, es posible que provoque la dilatación de los folículos pilosos y la caída del cabello durante la fase catágena y telógena, lo que coincide con el tiempo de inicio en la mayoría de las notificaciones recibidas por el Centro de Farmacovigilancia Lareb de los Países Bajos.

En líneas generales, los medicamentos pueden afectar dos fases del ciclo del folículo piloso: la fase de crecimiento (anágena) y la fase de reposo (telógena). La alopecia causada por medicamentos que afectan la fase anágena puede ocurrir días o semanas después del inicio. La alopecia por interferencia telógena suele aparecer de 2 a 4 meses después del inicio. La alopecia inducida por fármacos generalmente mejora después de la suspensión del fármaco, especialmente cuando la alopecia es causada por interferencia

telógena. Pero conviene recordar que muchos otros factores pueden causar alopecia, tales como la nutrición, el estrés y los trastornos de la tiroides.

RECOMENDACIONES

Se justifica prestar atención a la alopecia como una posible reacción adversa al fármaco dimetil fumarato. El tiempo hasta el inicio de la alopecia puede ser de varias semanas después de iniciar el tratamiento o incluso hasta meses después de ese comienzo.

En España, el medicamento Skilarence® (30 mg/comprimido y 120 mg/comprimido) recibió la autorización de comercialización en 2017 (AEMPS, 2017), y el medicamento Tecfidera® (120 mg/cápsula y 240 mg/cápsula) recibió la autorización de comercialización en 2014 (AEMPS, 2022). Posteriormente, desde el primer semestre de 2022, se dispone de dos medicamentos genéricos indicados en *esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR)*: Fumarato de dimetilo Neuraxpharm® y Fumarato de dimetilo Mylan®.

En los 4 medicamentos españoles, la información de las fichas técnicas no incluye siempre descripción de esta reacción adversa, alopecia difusa y alopecia *areata*. Pero debe tenerse presente, y el médico debe valorar con el paciente cada caso.

Referencias

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Skilarence® 30 mg y 120 mg comprimidos gastroresistentes. Fichas Técnicas. 2017. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171201001/FT_1171201001.pdf (consultado a 28 de noviembre de 2022).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Tecfidera® 120 mg y 240 mg cápsulas. Fichas Técnicas. 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113837002/FT_113837002.pdf (consultado a 28 de noviembre de 2022).

Lareb Netherlands Pharmacovigilance Centre. Dimethyl fumarate

and alopecia. Signals. 2020. Disponible en: https://databankwslareb.nl/Downloads/Signals_2020_Dimethylfumaraat_alopecia.pdf (consultado a 28 de noviembre de 2022).