

ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Seguridad y persistencia del dimetilfumarato como tratamiento para la esclerosis múltiple remitente-recurrente

Safety and persistence of dimethyl fumarate as a treatment for relapsing-remitting multiple-sclerosis

Silvia Boullosa-Lale¹, Lara González-Freire^{1,2}, Luciano Martínez-Martínez¹, Carlos Crespo-Diz^{1,2}

¹Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra. España. ²Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Fundación Biomédica Galicia Sur, Vigo. España.

Autor para correspondencia

Silvia Boullosa Lale
Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario
Universitario Pontevedra
Avda. Mourente s/n.
36164 Mourente (Pontevedra), España.

Correo electrónico:
silvia.boullosa.lale@sergas.es

: DOI: 10.7399/fh.11567

Resumen

Objetivo: Dimetilfumarato es un fármaco autorizado en el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente-remitente. El objetivo es evaluar la seguridad y persistencia del dimetilfumarato en la práctica clínica, y analizar la evolución de las linfopenias en pacientes en tratamiento con dimetilfumarato un mínimo de 6 meses.

Método: Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo entre agosto de 2015 y marzo de 2019. Se incluyeron todos los pacientes en tratamiento durante un periodo mínimo de 6 meses. Se recogieron los datos de recuento linfocitario a diferentes tiempos: pretratamiento, a los 3, 6, 12 meses y al final del periodo de estudio. Como modelo estadístico se utilizó la regresión logística para analizar la evolución de las linfopenias. Se estudió la relación entre el descenso del recuento linfocitario los primeros 6 meses de tratamiento y el desarrollo a tiempo final del estudio de linfopenias grado II/III que podrían ser motivo de suspensión. Además, se evaluaron otros indicadores de seguridad: reacciones adversas, suspensiones y abandonos de tratamiento. Para el análisis de la persistencia se contabilizaron los meses transcurridos desde el inicio hasta la suspensión del tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 55 pacientes. El 80% fueron mujeres. Las reacciones adversas más frecuentes fueron: linfopenia (27), rubefacción (16), molestias digestivas (11), fatiga (9), cefalea (3) y alteraciones del sueño (2). Durante el periodo considerado hubo 11 abandonos/suspensiones.

Abstract

Objective: Dimethyl fumarate is a medication approved for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. The purpose of the study was to evaluate the safety and persistence of dimethyl fumarate in clinical practice and analyze the occurrence of lymphopenia in patients treated with dimethyl fumarate over a period of at least 6 months.

Method: This is a retrospective longitudinal observational study carried out between August 2015 and March 2019. The study cohort was made up of patients who had been treated with dimethyl fumarate for at least 6 months. Lymphocyte counts were recorded at different points of time (pre-treatment, at 3, 6, 12 months, and at the end of the study period). The evolution of lymphopenia was evaluated by means of a logistic regression statistical model. An analysis was performed of the relationship between a decreased lymphocyte count over the first 6 months of treatment and the development, by the end of the study, of grade II-III lymphopenia necessitating discontinuation of dimethyl fumarate. Other safety indicators were also evaluated including adverse events and interruptions or discontinuations of treatment. Persistence was determined by measuring the time to discontinuation of treatment.

Results: The study included a total of 55 patients, of whom 80% were female. The most common adverse events were lymphopenia (27), rubefaction (16), digestive symptoms (11), fatigue (9), headache (3) and sleep disturbances (2). Eleven subjects interrupted/discontinued their treatment.

PALABRAS CLAVE

Dimetilfumarato; Esclerosis múltiple remitente-recurrente; Seguridad; Linfopenia; Reacciones adversas; Toxicidad.

KEYWORDS

Dimethyl fumarate; Relapsing remitting multiple sclerosis; Drug safety; Lymphopenia; Adverse drug events; Toxicity.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

siones de tratamiento, las razones fueron: embarazo (2), decisión propia (2), infección por virus John Cunningham (1), alergia al fármaco (2) y linfopenia (4). La mediana de duración de tratamiento fue de 23 meses (4-43 meses). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis de la relación entre el descenso de linfocitos los primeros 6 meses de tratamiento y el desarrollo de linfopenias graves a tiempo final del estudio, con una *odds ratio* de 1,34, un intervalo de confianza del 95% de 0,35-2,60 y un valor de *p* de 0,001.

Conclusiones: Las reacciones adversas observadas siguen la línea de ensayos y estudios previos. La linfopenia fue la reacción adversa más frecuente. Los resultados muestran una persistencia del tratamiento similar a la de los ensayos pivotales. Las diferencias significativas observadas entre la reducción de linfocitos los primeros 6 meses de tratamiento y el desarrollo de linfopenias graves al final del estudio, sugieren una relación entre ambas variables y la posibilidad de predecir y evitar la aparición de dichas linfopenias.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica inflamatoria crónica en la que se produce la desmielinización multifocal del sistema nervioso central. Su etiología no está completamente establecida, pero se acepta la existencia de una base autoinmune, con participación de la inmunidad celular y humoral, desencadenada por un estímulo desconocido en un sujeto genéticamente predispuesto¹.

Se considera que la enfermedad consta de dos aspectos bien definidos: uno inflamatorio autoinmune que aparece en los años iniciales de la enfermedad y se manifiesta por brotes y lesiones desmielinizantes que afectan tanto a la sustancia blanca como a la gris; y otro aspecto degenerativo provocado por un daño irreversible en axones y neuronas, que si bien existe desde las primeras etapas, cobra mayor relevancia en las fases progresiva y tardía².

La EM es considerada una enfermedad con un alto impacto social y sanitario por su frecuencia, su tendencia a producir discapacidades en el adulto joven, su repercusión laboral, las elevadas necesidades de cuidados y los costes del tratamiento².

Tradicionalmente la EM se ha clasificado en cuatro categorías³:

- a) Esclerosis múltiple recurrente-remite (EMRR).
- b) Esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMPS).
- c) Esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP).
- d) Esclerosis múltiple progresiva recurrente (EMPR).

Hoy en día, sin embargo, desde un punto de vista terapéutico, se tiende a hablar de formas de EM que cursan con o sin brotes¹.

Actualmente no existe ningún tratamiento curativo. En los últimos años se han aprobado diferentes medicamentos para el tratamiento del curso de la enfermedad. El objetivo de estos tratamientos es disminuir el número de brotes y mejorar la evolución de la enfermedad.

El dimetilfumarato (DMF) es uno de estos fármacos y está autorizado en España desde 2015 para la EMRR en primera línea de tratamiento¹.

El DMF es un éster del ácido fumárico cuyo mecanismo de acción, aunque no es del todo conocido, se sabe que activa la vía de transcripción del factor nuclear 2; esta vía representaría un sistema de defensa celular ante estímulos potencialmente tóxicos, incluyendo el estrés inflamatorio y el oxidativo, ambos presuntamente involucrados en la patogenia de la EM¹.

Este fármaco posee un perfil de reacciones adversas (RA) que puede ser causa de abandono o suspensión del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes registradas en ficha técnica incluyen: rubefacción, trastornos gastrointestinales, alteración de la función hepática con elevación de transaminasas y linfopenia⁴.

Los objetivos de este estudio son evaluar la seguridad y persistencia del tratamiento con DMF en la práctica clínica de nuestro hospital, evaluando la progresión de las linfopenias en los pacientes con EMRR que hayan estado en tratamiento un mínimo de 6 meses desde el año 2015.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, para evaluar la seguridad y duración del tratamiento con DMF en

during the study period; reasons were as follows: pregnancy (2), personal decision (2), John Cunningham virus infection (1), allergy to the drug (2), and lymphopenia (4). Median duration of treatment was 23 months (4-43 months). A statistically significant association was found between a lower lymphocyte count over the first 6 months of treatment and the development of severe lymphopenia by the end of the study [OR = 1.34 (0.35-2.60); 95% CI (*p* = 0.001)].

Conclusions: The adverse events observed in the present study are in line with those reported in previous analyses. Lymphopenia was the most common adverse event. The persistence of the medication was similar to that found in pivotal trials. The significant association found between a decreased lymphocyte count over the first 6 months of treatment and the development of severe lymphopenia by the end of the study suggests a connection between both variables, which could be instrumental in being able to predict and even prevent the occurrence of such lymphopenias.

todos los pacientes en tratamiento durante al menos 6 meses en nuestro hospital.

Se procedió a la recogida de datos mediante la historia clínica electrónica (HCE) y el aplicativo informático de dispensación a pacientes externos utilizado en el Servicio de Farmacia del hospital. Todos los datos fueron anonimizados según el procedimiento establecido por la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica⁵.

Las variables recogidas fueron: sexo, edad, fechas de inicio y de fin de tratamiento, motivo de suspensión de tratamiento, detección de RA debidas al fármaco y recuento linfocitario.

Se recogieron los niveles de linfocitos en diferentes tiempos (T): T0 (previo al inicio del tratamiento con DMF), a los 3 (T3), 6 (T6), 12 (T12) meses y a tiempo final (TF) del estudio.

La variable del nivel de linfocitos a TF se codificó como variable dicotómica: por un lado las linfopenias grado 0 y I, y por otro las linfopenias grado II y III, estas últimas fueron las que provocaron suspensión de tratamiento. Se creó una nueva variable con la diferencia de linfocitos entre T0 y T6 meses (T0-T6). Esta variable T0-T6 se recodificó en tres niveles estratificados.

Se realizó un test de independencia entre ambas variables utilizando la prueba chi (χ^2).

Posteriormente se analizó la relación entre la reducción de linfocitos los primeros 6 meses de tratamiento (T0-T6) y el desarrollo de linfopenia a tiempo final del estudio, con la intención de predecir la evolución de la linfopenia hacia los grados más graves, que podrían ser causa de suspensión del tratamiento. Se realizó un modelo de regresión logística binaria para analizar dicha relación. El nivel de significación estadística establecido fue del 95%.

Para el tratamiento de los datos estadísticos se utilizó el software R-Commander (versión Rx64 3.6.1).

La seguridad se evaluó mediante la presencia de RA, suspensiones y abandonos de tratamiento. La linfopenia se valoró según la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (Tabla 1)⁶.

Para analizar la persistencia se contabilizó el tiempo transcurrido en meses desde el inicio del tratamiento hasta la suspensión del mismo por cualquier causa.

Resultados

Se incluyeron 55 pacientes a tratamiento con DMF. La dosis administrada fue la recogida en ficha técnica: 120 mg dos veces al día durante la primera semana y posteriormente 240 mg cada 12 horas¹. Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio se encuentran recogidas en la tabla 2.

Las RA observadas más frecuentes fueron: linfopenia en 27 pacientes, rubefacción en 16, 11 pacientes tuvieron molestias digestivas, 9 refirieron fatiga, 3 cefalea y 2 alteraciones del sueño.

Del total de pacientes que desarrollaron linfopenia, 16 de ellos presentaron linfopenia grado I, 7 linfopenia grado II y 4 pacientes linfopenia grado III⁶. Todas las RA se encuentran recogidas en la tabla 3.

Tabla 1. Escala de Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos: Disminución del recuento linfocitario⁶

	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Disminución del recuento linfocitario	< LLN-800/mm ³ ; < LLN-0,8 x 10 ⁹ /L	800-500/mm ³ ; 0,8-0,5 x 10 ⁹ /L	500-200/mm ³ ; 0,5-0,2 x 10 ⁹ /L	< 200/mm ³ ; < 0,2 x 10 ⁹ /L

LLN: Límite inferior al normal.

Definición: Hallazgo basado en los resultados de las pruebas de laboratorio que indican una disminución en el recuento de linfocitos en una muestra de sangre.

Tabla 2. Características basales de los pacientes

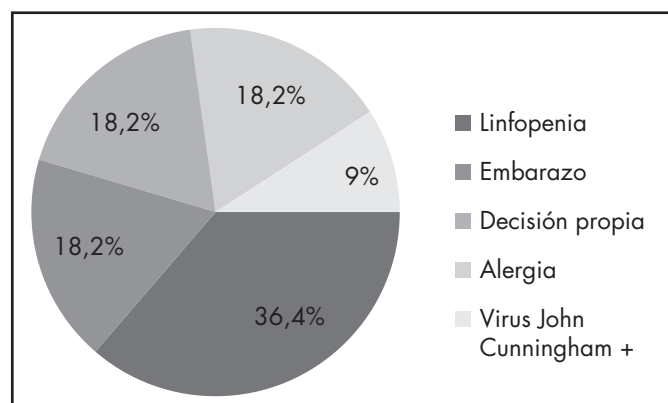
Nº pacientes		55	
Edad (mediana)		37,5 (18-61) años	
Edad (media)		38 años	
Sexo	N	%	
Hombres	11	20%	
Mujeres	44	80%	
Duración de tratamiento (mediana)		23 (4-43) meses	

Tabla 3. Reacciones adversas

Linfopenia	27 (39,7%)
Grado I	16 (59,2%)
Grado II	7 (26,0%)
Grado III	4 (14,8%)
Rubefacción	16 (23,5%)
Molestias digestivas	11 (16,2%)
Fatiga	9 (13,2%)
Cefalea	3 (4,4%)
Alteraciones del sueño	2 (3,0%)

Las RA fueron motivo de suspensión en 4 pacientes: 3 por desarrollo de linfopenia grado III mantenida durante al menos 6 meses y 1 paciente desarrolló una linfopenia grado II repentina unida a infección urinaria.

El tratamiento fue discontinuado en los siguientes pacientes: 2 abandonaron el tratamiento por embarazo a los 21 y 35 meses, respectivamente, ambas se encontraban clínicamente estables, sin progresión y sin RA en el momento de la suspensión; 2 lo abandonaron por decisión propia a los 4 y a los 28 meses y en la actualidad continúan con rechazo a cualquier tipo de terapia; 1 paciente desarrolló infección por virus John Cunningham positivo (VJC) al cabo de 22 meses, sin haber presentado progresión ni presencia de RA en el momento de la suspensión, y 2 pacientes presentaron alergia al DMF (Figura 1).

Figura 1. Motivo de suspensión del tratamiento.

El análisis de regresión logística binaria realizado entre la reducción del nivel de linfocitos durante los primeros 6 meses de tratamiento (T0-T6) y la linfopenia al final del estudio (TF) mostró unos resultados estadísticamente significativos ($p = 0,001$), con una *odds ratio* (OR) = 1,34, intervalo del confianza del 95 (IC 95%) de 0,35-2,60. De acuerdo con este análisis, la reducción del recuento linfocitario en los primeros 6 meses podría ayudar a predecir el desarrollo de linfopenia durante el tratamiento con DMF.

La prueba de independencia χ^2 realizada entre ambas variables demostró su independencia, con los resultados: $X^2 = 3,84$ y $p = 0,14$.

Discusión

La EM es una enfermedad crónica del sistema nervioso central que se caracteriza por la existencia de inflamación, desmielinización, cicatrización glial y daño neuroaxonal. Todo esto produce grados variables de lesión neurológica persistente².

El DMF es un fármaco de administración oral autorizado en 2015 para el tratamiento de modalidades clínicas de EMRR. Se administra en forma de cápsulas de 120 mg cada 12 horas para el inicio del tratamiento y 240 mg cada 12 horas como dosis de mantenimiento¹.

Los ensayos pivotaes del fármaco, DEFINE y CONFIRM, incluyeron pacientes de edades comprendidas entre 18-55 años, con unas edades medias de 39-37 años respectivamente y un periodo de seguimiento de 24 meses. Todo ello es similar a lo reflejado en el presente estudio, con una media de edad de 38 años [mediana de 37,5 (18-61)] y una mediana de duración de tratamiento de 23 meses.

El perfil de seguridad de DMF se basa en los cuatro estudios clínicos principales C-1900, 109MS301, 109MS302 y 109MS303. Según estos estudios, las RA más frecuentes ocurridas con DMF fueron rubefacción y acontecimientos gastrointestinales. Otras menos habituales fueron: leucopenia, elevación de enzimas hepáticas, prurito y proteinuria¹. Sin embargo, en nuestro estudio hemos observado como RA de mayor frecuencia la linfopenia en diferentes grados, con un 49,1%, y la rubefacción y trastornos gastrointestinales en segundo y tercer lugar, con un 29,1% y 20%, respectivamente.

La linfopenia constituye además una RA que debe ser vigilada a largo plazo por riesgo de persistencia. Zecca C *et al.* presentaron el caso de una paciente a la que se le suspendió el DMF después de 4 meses de tratamiento y tras 3 meses de linfopenia grado III mantenida. Al cabo de 6 meses post-suspensión del DMF comprobaron que persistía una linfopenia grado II⁷. Por lo tanto, los estudios postcomercialización son importantes para evaluar la seguridad a medio y largo plazo del fármaco.

Diferentes estudios han analizado el perfil de efectos adversos del DMF con resultados similares a los ensayos pivotaes.

Ralf Gold *et al.* concluyeron, al igual que los estudios pivotaes, en un estudio fase III con 1.237 pacientes en seguimiento durante 96 semanas, aleatorizado doble ciego controlado con placebo, que los efectos adversos observados incluían rubor, trastornos gastrointestinales, proteinuria, prurito, linfopenia y elevaciones en los niveles de aminotransferasa hepática⁸. El recuento linfocitario disminuyó durante el primer año de tratamiento, en el 4% de los pacientes se detectó al menos una determinación linfocitaria menor de $0,5 \times 10^9/L$, lo cual correspondería con una linfopenia grado III. Sin embargo, posteriormente se produjo una estabilización y los niveles se mantuvieron dentro de los límites normales. En ningún caso supuso suspensión de tratamiento.

Una revisión de la Cochrane del año 2015 de ensayos clínicos aleatorizados, controlados de grupos paralelos, que evaluaban el DMF como monoterapia o como tratamiento de combinación *versus* placebo u otros fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), concluyó que los eventos adversos más frecuentes incluían sofocos y eventos gastrointestinales. La linfopenia y la leucopenia se incluyeron como eventos adversos menos frecuentes, al contrario que nuestro estudio, el cual mostró como RA más habitual la linfopenia.

Además, al comparar la administración de DMF 240 mg cada 12 horas versus placebo se encontró un aumento de riesgo de desarrollo de linfopenia grado III y grado I en los pacientes en tratamiento con DMF a los 2 años (riesgo relativo [RR] 5,69; IC 95%: 2,40 a 13,46; $p < 0,0001$ y RR 6,53; IC 95%: 3,13 a 13,64; $p < 0,00001$, respectivamente)⁹.

En 2018, en un estudio llevado a cabo con 1.089 pacientes, Mirabella *et al.* muestran en sus resultados que un 16,5% de los pacientes presentaron linfopenia. Un 12% desarrolló linfopenia grado I-II y un 4,5% linfopenia grado III. El tiempo medio transcurrido hasta el inicio de la linfopenia fue de $9,8 \pm 6,8$ meses. En un 2,5% de los pacientes se suspendió el DMF por linfopenia grado III persistente¹⁰. En nuestro caso, fueron hasta el 49,1% de los pacientes los que desarrollaron algún grado de linfopenia, un 41,8% grado I-II y un 7,3% grado III. La linfopenia grado III persistente fue causa de suspensión en un 5,4% (3) de los pacientes.

Miclea *et al.* llevaron a cabo un estudio analítico retrospectivo en 644 pacientes y mostraron que a un 5,3% de los pacientes analizados se les había retirado el DMF debido a la linfopenia. El tiempo medio transcurrido, desde inicio del DMF hasta la suspensión del tratamiento, fue de 0,52 años¹¹. En nuestro estudio fue a un 7,27% de los pacientes a los que se les suspendió el DMF por linfopenia en diferentes grados.

En 2017 Raed Alroughani *et al.* publicaron un estudio prospectivo de 6 meses de duración, con 119 pacientes diagnosticados de EMRR a tratamiento con DMF, cuyo objetivo fue evaluar su efectividad, tolerabilidad y seguridad, además de la tasa de aparición de linfopenia. Al igual que en nuestro estudio, asignaron los grados de linfopenia de acuerdo con la CTCAE. Concluyeron que un 8,4% de los pacientes desarrollaron una linfopenia de grado I-II, en su mayoría transitorias, y un 2,5% de los casos desarrollaron una linfopenia de grado III persistente que implicó la interrupción del tratamiento con DMF¹². Como se dijo anteriormente, en nuestro caso el porcentaje de pacientes al que se le suspendió el tratamiento por el desarrollo de una linfopenia grado III persistente fue del 5,4%.

Comparando los resultados publicados en los diferentes estudios frente a los obtenidos en el presente estudio, en éste se observa una mayor incidencia de linfopenia de cualquier grado, convirtiéndose en la RA de mayor frecuencia.

En comparación con los otros estudios también se aprecia mayor incidencia de pacientes que desarrollaron una linfopenia grado III y una mayor proporción de pacientes a los que se les suspendió el tratamiento a causa de la misma.

Las diferencias significativas observadas entre las variables (T0-T6) y TF sugieren la existencia de una relación entre el descenso del nivel de linfocitos los primeros 6 meses de tratamiento y el desarrollo de linfopenias grado II/III al final del estudio. Si esta hipótesis se confirmara, permitiría predecir y evitar desde el momento T6 meses la evolución de dichas linfopenias hacia grados más graves.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra la ausencia de algún dato en las historias clínicas. Es el caso de la falta de homogeneidad

observada en las determinaciones del recuento linfocitario tras el primer año de tratamiento. Los pacientes con niveles de linfocitos inferiores son sometidos a controles analíticos más estrictos, mientras que en los pacientes con el recuento linfocitario en rango los controles son menos frecuentes. Este aspecto debería tenerse en cuenta para estudios futuros y realizar controles linfocitarios anuales a todos los pacientes en tratamiento con DMF.

En conclusión, los resultados de nuestro estudio muestran en una población similar a la de los estudios pivotales, un perfil de reacciones adversas que sigue la línea de ensayos y estudios previos. La linfopenia fue la reacción adversa más frecuente y se perfila además como la causa más importante de suspensión del tratamiento, siendo su incidencia mayor en los grados más leves. Además, la relación encontrada entre el descenso del recuento linfocitario los primeros 6 meses de tratamiento y el desarrollo de linfopenias grado II/III al final del estudio, sugiere la posibilidad de implantar protocolos capaces de predecir la evolución de estas linfopenias y evitar su progresión hacia grados más severos que pueden ser motivo de suspensión del tratamiento.

La persistencia del tratamiento con DMF en nuestro hospital también fue similar a la de los ensayos pivotales.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de interés

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurológica crónica en la cual se produce una desmielinización del sistema nervioso central. Actualmente no existe tratamiento curativo. Los tratamientos actuales se basan en intentar reducir la frecuencia de los brotes y en mejorar la evolución de la enfermedad, buscando así aumentar la calidad de vida del paciente. El dimetilfumarato es un fármaco autorizado en España desde el año 2015 para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recurrente. Entre sus reacciones adversas destaca la linfopenia como causa de interrupción o suspensión de tratamiento.

Este trabajo aporta datos de vida real evaluando la presencia de estas reacciones adversas, su distribución, frecuencia, evolución y relación con la suspensión del tratamiento en la práctica clínica. Se profundiza en la linfopenia, su evolución durante el periodo de tratamiento, su gravedad y la relación con la suspensión del tratamiento con dimetilfumarato. Los resultados obtenidos podrían abrir una línea de trabajo a seguir, dirigida a predecir el desarrollo de linfopenias graves y a prevenir su aparición en el tratamiento de la esclerosis múltiple con dimetilfumarato.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dimetilfumarato (Tecfidera®). Madrid; 2015 [consultado 01/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dimetilfumarato-tecfidera.pdf>
2. García Merino A, Ara Callizo JR, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarranz A. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. Neurología. 2017;32(2):113-9. DOI: 10.1016/j.neu.2016.02.026
3. AEDEM-COCEMFE [página web]. Asociación Española de Esclerosis Múltiple [consultado 02/2020]. Disponible en: <https://aedem.org/>
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Tecfidera® [Internet]. Madrid. Centro de información de medicamentos (CIMA) [consultado 02/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11718002/FT_11718002.html#0-datos-farmac-uticos
5. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado, n.º 274, (15 noviembre 2022) [consultado 02/2020]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/2002/11/14/41>
6. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Publicación Date: May 28, 2009 [consultado 02/2020]. Disponible en: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29-QuickReference_8.5x11.pdf
7. Zecca C, Antozzi CG, Torri Clerici V, Ferrazzini M, Mantegazza RE, Rossi S, *et al.* Severe multiple sclerosis reactivation during prolonged lymphopenia after dimethyl fumarate discontinuation. Acta Neurol Scand. 2018;137(6):623-5. DOI: 10.1111/ane.12882
8. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selma J, *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012;367(12):1098-107. DOI: 10.1056/NEJMoa1114287
9. Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;4:CD011076. DOI: 10.1002/14651858.CD011076.pub2
10. Mirabella M, Prosperini L, Matteo Lucchini M, Boffa L, Borriello G, Buscarinu MC, *et al.* Safety and Efficacy of Dimethyl Fumarate in Multiple Sclerosis: An Italian, Multicenter, Real-World Study. CNS Drugs. 2018;32(10):963-70. DOI: 10.1007/s40263-018-0543-3
11. Miclea A, Leussink VI, Hartung HP, Gold R, Hoepner R. Safety and efficacy of dimethyl fumarate in multiple sclerosis: a multi-center observational study. J Neurol. 2016;263(8):1626-32. DOI: 10.1007/s00415-016-8175-3
12. Alroughani R, Ahmed SF, Behbehani R, Al-Hashel J. Effectiveness and Safety of Dimethyl Fumarate Treatment in Relapsing Multiple Sclerosis Patients: Real-World Evidence. Neurol Ther. 2017;6(2):189-96. DOI: 10.1007/s40120-017-0080-x