

ARTICULOS ORIGINALES

Farmacovigilancia intensiva al interferón alfa 2b recombinante en la esclerosis múltiple.

Intensive Farmaco- Surveillance of Interferon Alpha 2b Recombinant in Multiple Sclerosis.

Lic Leslie Pérez Ruiz ⁽¹⁾, Dra. Ana María Ramos Cedeño ⁽²⁾, Dr José A. Cabrera Gómez ⁽³⁾, Dra. Nancy Echazábal Santana ⁽⁴⁾, Lic. Hailen Bobillo López ⁽⁵⁾.

¹ Lic. en Farmacia. Profesor Asistente. Investigador agregado. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Raúl Dorticós Torrado". Cienfuegos. ² Ms C. Especialista de II Grado en Farmacología. Profesor Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Raúl Dorticós Torrado". Cienfuegos. ³ Dr. C. Especialista de II grado en Neurología. Profesor Titular. Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). Ciudad de la Habana. ⁴ Especialista de I Grado en Neurología. Hospital Provincial "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos. ⁵ Lic. en Farmacia. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). Ciudad de la Habana.

RESUMEN

Fundamento: El interferón alfa 2b recombinante, de producción nacional, se utiliza en el tratamiento de diferentes enfermedades, entre ellas la esclerosis múltiple. Para su comercialización se necesita conocer su margen de seguridad. **Objetivo:** Evaluar las reacciones adversas del interferón alfa 2b recombinante en el tratamiento de la esclerosis múltiple. **Método:** Durante el período comprendido entre 1996 y 2006, se revisaron las 70 historias clínicas y cuadernos de recogida de datos de los pacientes incluidos en el ensayo clínico nacional, fase IV aleatorizado, a doble ciegas, desarrollado en la Clínica de Esclerosis Múltiple del Hospital "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos. Con respecto al total de reacciones adversas manifestadas, se analizó tipo, tiempo de duración, empleo de tratamiento o no para contrarrestarlas, grado de intensidad (leve, moderada, grave o mortal) y de causalidad (definitiva, probable, posible, condicional o no relacionada). **Resultados:** Del total de pacientes, 53 presentaron 207 reacciones adversas al interferón. Las más frecuentes fueron: fiebre, cefalea, escalofríos, artralgia, astenia y mialgia, siendo la mayoría efectos colaterales moderados y de carácter definitivo. En 197 pacientes el desenlace fue favorable. **Conclusiones:** El uso del interferón alfa 2b recombinante fue seguro en el tratamiento de la

esclerosis múltiple en estos pacientes.

Palabras clave: Interferón-Alfa 2b; ensayos clínicos/ (efectos adversos); esclerosis múltiple (terapia)

ABSTRACT

Background: The interferon alpha 2b recombinant, produced in Cuba, is used in the treatment of different illnesses, such as the multiple sclerosis. For its commercialization it is needed to know its safety scope.

Objective: To assess the adverse reactions of interferon alpha 2b recombinant in the treatment of multiple sclerosis. **Method:** During the period between 1996 and 2006, 70 clinical histories and data collection notebooks of patients included in the randomized double blind national clinical trial phase IV were revised. This trial was developed in the Clinic of Multiple Sclerosis of the Hospital "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" in Cienfuegos. With regard to the total of manifested adverse reactions we analyzed type, length, and use of a given treatment to counteract them, intensity level (light, moderate, serious or lethal) and causality level (definitive, probable, possible, conditional or not related). **Results:** 53 patients out of the total presented 207 adverse reactions to interferon. The most frequent were: fever, migraine, chills, arthralgia, asthenia and myalgia, being most of them moderate collateral effects

Recibido: 25 de septiembre de 2007

Aprobado: 15 de noviembre de 2007

Correspondencia:

Lic. Leslie Pérez Ruiz.

Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Raúl Dorticós Torrado".

Calle 51-A y avenida 5 de Septiembre, Cienfuegos, Cuba CP: 55 100.

E-mail: leslie@cmc.cfq.sld.cu.

of definitive character. In 197 patients the outcome was favorable. **Conclusion:** The use of the interferon alpha 2b recombinant was safe in the treatment of the multiple sclerosis in these patients.

Key words: Interferon-Alfa 2b; clinical trials/ (adverse effects); multiple sclerosis (therapy)

INTRODUCCIÓN

La introducción de las sulfamidas y la penicilina marcó el inicio de la terapéutica farmacológica moderna; entonces ya se conocía la posibilidad de que los medicamentos pudieran provocar reacciones adversas. En Estados Unidos de América, por ejemplo, se comercializó un jarabe de sulfanilamida que contenía dietilenglicol como disolvente, lo que originó más de 100 fallecimientos; un ulterior desastre terapéutico fue la epidemia de focomelia que afectó a los hijos de madres que habían consumido talidomida durante el embarazo.^(1,2)

A partir de las experiencias mundiales de presentación de manifestaciones clínicas inesperadas e indeseables, por el uso de medicamentos, hacen que en la década de los 60 aparezca la farmacovigilancia, que ha venido desarrollándose a través de los años, debido a la introducción de productos farmacéuticos cada vez más potentes y de gran capacidad para producir daños.⁽³⁾

Cuando un fármaco es comercializado, se conocen sus elementos farmacológicos y toxicológicos, pero se desconoce el amplio perfil de reacciones adversas que pueden producirse a corto, mediano o largo plazo. Los estudios de farmacovigilancia constituyen la cuarta fase de un ensayo clínico y tienen por objeto estudiar, identificar y valorar los efectos del uso agudo y crónico de los tratamientos farmacológicos.^(4,5)

Se conoce como reacción adversa a medicamento, cualquier efecto perjudicial e indeseado que se presente tras la administración de las dosis normales utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico y tratamiento de una enfermedad.

Generalmente, los métodos para identificar una reacción adversa a medicamentos son la notificación voluntaria, la vigilancia intensiva y los estudios epidemiológicos.⁽⁶⁾

Actualmente, en Cuba surgen nuevas posibilidades de ocurrencia de reacciones adversas a medicamentos, debido a las donaciones recibidas, así como la elaboración en nuestro país de fármacos ya conocidos bajo otras condiciones de producción. Entre los medicamentos de producción nacional se encuentra el interferón alfa 2b recombinante, producido por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). Este producto es una citoquina con actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora, que ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de enfermedades virales y neoplásicas, como el melanoma maligno, hepatitis C, mieloma múltiple, leucemia mieloide crónica y esclerosis múltiple.⁽⁷⁾

La investigación en torno al interferón ha sido estimulada por la hipótesis de que la esclerosis múltiple (EM) puede ser una enfermedad viral y por la frecuente asociación de esta enfermedad con infecciones virales. Estas últimas son conocidos desencadenantes de exacerbaciones y están presentes en forma de infecciones asintomáticas (evaluadas a través de marcadores serológicos y de líquido cefalorraquídeo) en un alto porcentaje de pacientes con EM.⁽⁸⁾

Estas observaciones, sumadas al hecho de que el interferón tiene reconocidos efectos antivirales e inmunomoduladores in vitro e in vivo, se constituyeron como los fundamentos para iniciar las investigaciones en torno suyo.

El mecanismo de acción del interferón en la EM es poco conocido. Dentro de las propiedades inmunomoduladoras del fármaco está la capacidad de inhibir la síntesis de interferón G, aumentar la actividad inmunosupresora e inhibir la expresión del complejo de histocompatibilidad tipo II en la superficie de las células portadoras de antígenos, mecanismos que probablemente limitan la respuesta inflamatoria a nivel de los focos de desmielinización.

Otros mecanismos de acción posibles son la potenciación de la actividad corticoesteroidal y la disminución del efecto del factor de necrosis tumoral, de acción tóxica sobre los oligodendrocitos.⁽⁹⁾

Debido a la incorporación de este producto en nuestro arsenal terapéutico para la enfermedad antes mencionada, se han realizado algunos estudios al respecto⁽¹⁰⁻¹²⁾.

En el caso específico de nuestra investigación, se trata de la farmacovigilancia en el interferón alfa 2b recombinante de producción nacional, en el tratamiento de la EM, con el objetivo de evaluar sus reacciones adversas en dicha enfermedad.

MÉTODO

Para la realización de este trabajo, se revisaron en el período comprendido de 1996 al 2006, las 70 historias clínicas y Cuadernos de Recogida de Datos (CRD) de los pacientes incluidos en el ensayo clínico "Uso del interferón alfa b2 recombinante en el tratamiento de la esclerosis múltiple", estudio nacional, multicéntrico, fase IV, doble ciegas, donde se evaluaron 2 tipos de interferón (de 3 y 9×10^6 UI) producidos por el CIGB. Este trabajo se realizó en la Clínica de Esclerosis Múltiple del Hospital "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos. La muestra estuvo constituida por los pacientes que manifestaron reacciones adversas, y las variables analizadas fueron: tipo de reacción presentada, tiempo de duración de la reacción, si hubo o no tratamiento para contrarrestarla y resultados obtenidos de acuerdo a la conducta adoptada. Las reacciones, por su compromiso vital, se clasificaron en: leve (no requirió tratamiento), moderada (requirió tratamiento), grave (requirió hospitalización, aumento

de la estadía hospitalaria, o puso en peligro la vida del paciente) o mortal (muerte del paciente).

Mediante el algoritmo de Karch y Lasagna se evaluó la fuerza de la relación de causalidad entre la reacción adversa producida y el medicamento administrado, clasificándolas en: definitiva, probable, posible, condicional o no relacionada.⁽¹⁾

Todos los pacientes incluidos en el ensayo dieron su consentimiento informado por escrito para participar en la investigación y el protocolo de investigación fue analizado y aprobado por el comité de ética de la investigación perteneciente a la institución hospitalaria.

Los resultados obtenidos fueron procesados mediante el paquete estadístico SPSS 11.0 para Windows, y se exponen en tablas y gráficos.

RESULTADOS

De los 70 pacientes estudiados, 53 presentaron reacciones adversas para un 75,1 %, siendo las más

Tabla 1. Distribución de reacciones adversas en la serie.

Reacción adversa	Cantidad de pacientes que la presentaron
Fiebre	37
Cefalea	29
Escalofríos	22
Artralgia	22
Astenia	20
Mialgia	16
Pérdida de peso	13
Anorexia	9
Temblores	8
Náuseas	4
Insomnio	4
Dolor	3
Calambre	3
Disnea	2
Poliuria	2
Frigidez	1
Diarreas	1
Ideas suicidas	1
Debilidad	1
Aparición de manchas oscuras en piel	1
Caída del cabello	1
Alergia	1
Leucopenia	1
Calor en miembros inferiores	1
Vértigo	1
Vómitos	1
Fatiga	1
Toma del estado general	1
Total	207

comunes, fiebre, cefalea, escalofríos, artralgia, astenia y mialgia. (Tabla 1)

En cuanto al tipo reacción adversa de acuerdo al nivel de compromiso vital, hubo un predominio de las moderadas (125) para un 60,38 %, seguida de las leves (77) con un 37,19 %. (Gráfico 1)

La relación de causalidad entre el fármaco administrado y la reacción adversa producida, se comportó de forma tal que la mayoría (115) fueron clasificadas como definitivas para un 55,55 %, y 43 como posibles para un 20,77 %.

Del total de reacciones adversas, 148 recibieron tratamiento y 59 no.

Con respecto al desenlace, 197 tuvieron resultados favorables y 10 fueron desfavorables. (Figura 1)

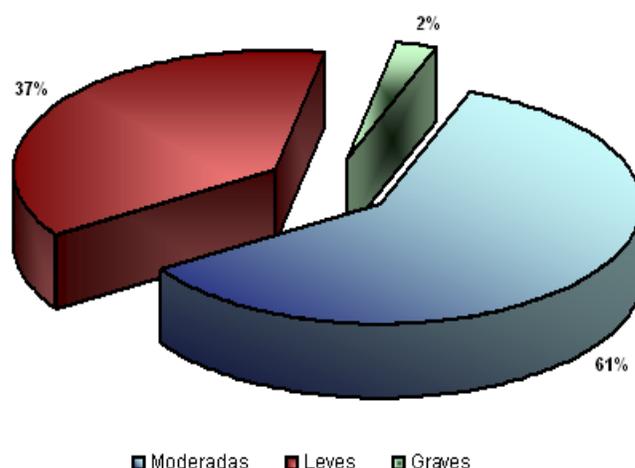


Gráfico 1. Comportamiento de las reacciones adversas según el nivel de compromiso vital.

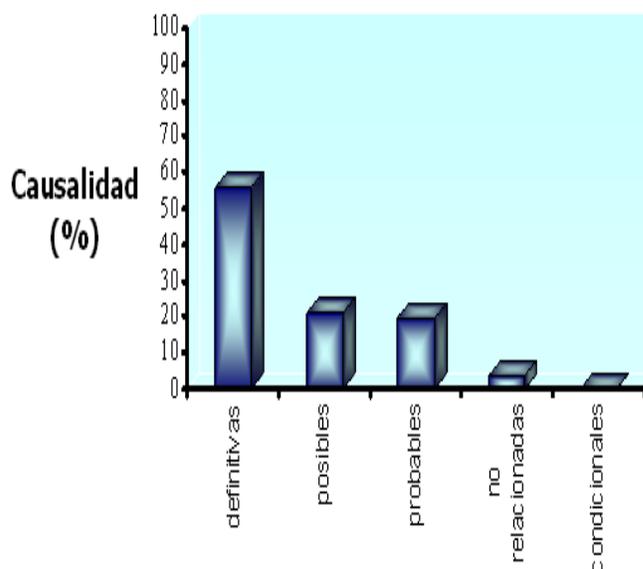


Figura 1. Relación de causalidad entre el fármaco administrado y la reacción adversa producida.

DISCUSIÓN

Las reacciones adversas más comunes encontradas (fiebre, cefalea, escalofríos, artralgia, astenia y mialgia) concuerdan con lo encontrado en la literatura, donde estas reacciones son las que comúnmente pueden aparecer tras la administración de este fármaco y de hecho se encuentran incluidas en su prospecto^(7, 13, 14). Este cuadro se denomina "síndrome gripal" y es usual que llegue a tolerarse con el mantenimiento del tratamiento, aunque puede controlarse también con la administración de antiinflamatorios no esteroideos.

El mecanismo básico del aumento de la temperatura por interferón, ocurre a través de la interacción con receptores vasculares a nivel hipotalámico y la consiguiente liberación de prostaglandinas pirogénicas.

El grado de intensidad de las reacciones adversas que pudo constatar en nuestro estudio, concuerda con lo planteado en la literatura internacional, donde las más usuales son las colaterales, en ensayos clínicos donde se ha utilizado el interferón para el tratamiento del Herpes Zóster y la Hepatitis C.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

En la determinación de causalidad, la aplicación de algoritmos según criterios de expertos en farmacovigilancia no sólo tiene importancia para decidir si se advierte del riesgo en cuestión al resto de la comunidad científica, sino también para dar una recomendación al paciente sobre la continuación del tratamiento o sobre posibles futuros tratamientos con el fármaco evaluado.

En este trabajo las reacciones encontradas fueron de causalidad definitiva, lo cual si se compara con investigaciones clínicas donde se ha utilizado el producto para tratar el melanoma maligno, se observa que la causalidad que prevalece es la definitiva⁽¹⁸⁾, ya que las reacciones reportadas están estrechamente vinculadas al uso del interferón⁽¹⁹⁾.

Considerando que las reacciones indeseables más frecuentes fueron fiebre, cefalea, escalofríos, artralgia, astenia y mialgia, que la mayoría fueron efectos colaterales moderados y clasificadas como definitivas, y que, finalmente su desenlace fue favorable, puede decirse que el uso del interferón recombinante en el tratamiento de la esclerosis múltiple en estos pacientes es seguro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Laporte JR, Tognoni G. Principios de la epidemiología del medicamento 2da. Ed. Barcelona: Ed. Científica y Técnica; 1993.
2. Jiménez G, Debesa F. Medicamentos y riesgos. Rev Cubana Farm. 2002; 36 (Supl. Especial No. 2):217.
3. Jiménez G, Debesa F, González B, Ávila J, Pérez J. El Sistema Cubano de Farmacovigilancia, seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. Rev Cubana Farm. 2006; 40(1).
4. Debesa F, Jiménez G, Bastanzuri T, Avila J, Rosell A, Portuondo C, et al. La Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia, principales funciones y resultados. Rev Cubana de Farm. 2002;36 (Supl. Especial No. 2):214.
5. Debesa F, Jiménez G, Pérez J, Ávila J. Principales resultados del sistema cubano de farmacovigilancia en el año 2002. Bol Fármacos. 2003;6(3).
6. Debesa F, Jiménez G, Figueras A, Diógenes E, Pérez J, Ávila J, et al. Spontaneous reporting of adverse drug reactions in Cuba: integrating continuous education, training and research in a network approach. Br J Clin Pharmacol. 2002; 54:333-6.
7. Brito I, Betancourt BY, Valenzuela C, López P. Experiencia con las reacciones adversas asociadas con el interferón alfa 2b recombinante en hematología. Rev Cubana Farm. 2005; 39(2).
8. O'Connor P and Canadian Multiple Sclerosis Working Group. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. Neurology. 2002; 59: S1-33.
9. Shand B. Inmunomodulación en esclerosis múltiple. Cuadernos de Neurología [Publicación seriada en Internet]. 2003 [Citado: agosto de 2007]; 27:[aprox.: 10 p.]. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/publ/cuadernos/2004/Inmunomodulacion.html>.
10. Cristiano E, Arcega R, Correale J, Gavia AA, Lander-Delgado R, Macías-Islas MA et al. Recomendaciones para la optimización del tratamiento de la esclerosis múltiple en Latinoamérica. Rev Neurol. 2007; 104:182-91.
11. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin F, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis for Initial Treatment (BENEFIT): clinical results [abstract]. Mult Scler. 2005; 11:S10-17.
12. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. Lancet. 2002; 357:1579-82.
13. Jonash E, Haluska FG. Interferon in oncological practice review of interferon biology, clinical application and toxicities. The Oncologists 2002; 6: 34-55.
14. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Formulario nacional de medicamentos. La Habana: Ed. Ciencias Médicas (Cuba); 2006.

15. Urrusuno F, Limache LM, Domínguez K, Ledesma F, Castro P. Interferón alfa 2b recombinante intramuscular en Herpes Zoster [Monografía en Internet]. New York: Revistaciencias.com; 2006 [Citado: Septiembre de 2007]. Disponible en: <http://www.revistaciencias.com/publicaciones/EEVIAFYZVAjdoKaXXb.php>.
16. Sjogren Mh, Sjogren R, Holtzmuller K, Winston B, Butterfield B, Drake S, et al. Interferón alfacon-1 y Ribavirina contra el Interferón alfa-2b en el tratamiento de la hepatitis crónica C. Dig Dis Sci. 2005;50(4):727-32.
17. Arús E, Pérez NA, Parrilla M, Domínguez C. Efecto antifibrótico del interferón alfa 2b recombinante en la cirrosis hepática por virus B o C. Rev Cubana Med [Publicación seriada en Internet]. 2005 [Citado: 10 de febrero de 2006]; 44 (3-4): [aprox.: 13 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol44_3-4_05/med083-405.htm.
18. Pérez M, Rodríguez M, Cid M, Hernández J, Méndez R. Farmacovigilancia intensiva del interferón alfa 2b recombinante cubano en el tratamiento del melanoma maligno. Rev Chil Cienc Med Biol. 2005; 15(1):22-26.
19. Betancourt BY, Valenzuela C, López-Saura P. Adverse reactions associated with Heberon alpha R. Biotecnología Aplicada. 2002; 18 (No. especial): E87.