

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos

Experiencia con las reacciones adversas asociadas con el interferón alfa 2b recombinante en hematología

Idalmis Brito Pascual,¹ Blas Yamir Betancourt Rodríguez,² Carmen Valenzuela Silva³ y Pedro López Saura⁴

Resumen

El interferón alfa 2b es una citoquina con actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora que ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de enfermedades virales y neoplásicas. El presente trabajo se realizó con el propósito de describir la frecuencia de las reacciones adversas asociada con la administración de Heberon alfa R (interferón alfa 2b recombinante) en enfermedades hematológicas. Se analizaron las características de base de los pacientes, así como la frecuencia, intensidad y relación de causalidad de los eventos reportados. Los eventos adversos más frecuentes fueron las manifestaciones del síndrome gripal que incluyó fiebre, escalofrío, astenia, mialgias, anorexia y cefalea. Estas manifestaciones son transitorias y responden al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos. La mayoría de los eventos fueron de intensidad leve a moderada y no requirieron la suspensión del tratamiento. En conclusión, el Heberon alfa R es un fármaco relativamente seguro para el tratamiento de trastornos hematológicos.

Palabras clave: Interferón alfa 2b, Heberon alfa R, eventos adversos, relación de causalidad.

En 1957 *Isaacs y Lindenmann* descubrieron una proteína responsable del fenómeno de interferencia viral a la cual denominaron interferón (IFN).¹ Además de las propiedades antivirales, actualmente se conoce que los IFNs poseen un amplio espectro de acciones antiproliferativas e inmunomoduladoras que han permitido su utilización en oncología para el tratamiento tanto de tumores sólidos como de neoplasias hematológicas.

En hematología, el IFN alfa se ha empleado como terapéutica de varias enfermedades, incluyendo la leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, leucemia de células vellosas, policitemia vera y trombocitemia esencial. El beneficio del IFN en estas entidades que requieren una terapia prolongada puede estar limitado con frecuencia por las reacciones adversas, entre las que se destacan particularmente las manifestaciones generales, neuropsiquiátricas, gastrointestinales y hematológicas.² El objetivo del presente trabajo fue estudiar las reacciones adversas asociadas con el Heberon alfa R (interferón alfa 2b recombinante) en hematología.

Métodos

Se implementó un sistema activo de farmacovigilancia para el reporte específico de eventos adversos (EAs) asociados con el Heberon alfa R. Se seleccionaron para el análisis las notificaciones que especificaban como indicación del IFN una enfermedad hematológica. Los EAs se clasificaron en leve si no requería tratamiento, moderado si implicaba administración de una terapia específica o modificación del esquema terapéutico, y grave si ponía en peligro la vida, causaba la muerte, anomalías congénitas, hospitalización o prolongación de esta o producía incapacidad/invalidez. Se analizaron las características de base de los pacientes, la frecuencia de los EAs, y se evaluó cualitativamente la relación de causalidad de cada evento con el IFN en las categorías siguientes: definida, probable, posible y no relacionada o dudosa.³

Resultados

Se analizaron 118 reportes de pacientes que recibieron IFN en hematología, de los cuales 99 especificaban EAs. Las características de base de los pacientes se presentan en la tabla 1. La indicación más importante del IFN alfa en hematología es la leucemia mieloide crónica que en nuestro estudio representó alrededor del 51 % de los casos. La vía intramuscular fue la vía de administración más comúnmente empleada (91,5 %).

TABLA 1. Características de base de los pacientes analizados

Característica	No.	%
Indicaciones		
Leucemia mieloide crónica	60	50,8
Mieloma múltiple	23	19,5
Linfoma no Hodgkin	11	9,3
Trombocitemia esencial	9	7,6
SMPC* no clasificado	5	4,2
Otros	10	8,5
Vía de administración		

Intramuscular	108	91,5
Subcutánea	10	8,5
Sexo femenino	67	56,8
Raza		
Blanca	68	57,6
Negra	16	13,6
Mestiza	13	11,0
No especificada	21	17,8
Edad (media \pm DE).	50,3 \pm 17,0	

*SMPC: síndrome mieloloproliferativo crónico.

En la tabla 2 se presenta la frecuencia de los eventos reportados al menos en 2 pacientes. El EA más frecuente fue la fiebre que en conjunto con otras manifestaciones como escalofrío, astenia, mialgias y cefalea suelen denominarse síndrome gripal. Se notificaron 319 EAs en total, la mayoría de los cuales en la categoría de intensidad leve (52,7 %) o moderada (45,1 %). Se presentaron 7 (2,2 %) eventos graves, de los cuales 6 corresponden a manifestaciones de mielosupresión. No se reportaron fallecimientos asociados con el tratamiento.

TABLA 2. EAs asociados con el tratamiento con Heberon alfa R (N= 99)*

Eventos adversos	%
Fiebre	46,5
Dolor óseo	35,4
Trombocitopenia	29,3
Astenia	28,3

Cefalea	24,2
Anorexia	18,2
Leucopenia	17,2
Escalofríos	16,2
Pérdida de peso	12,1
Anemia	11,1
Artralgia	11,1
Malestar general	7,1
Diarreas	6,1
Mialgias	5,1
Náuseas	5,1
Depresión	5,1
Vómitos	4,0
Dolor abdominal	4,0
Sudación	3,0
Mareos	3,0
Temblores	3,0
Dolor dorsolumbar	2,0
Lesiones cutáneas	2,0
Dolor en miembros inferiores	2,0

Hipertensión	2,0
--------------	-----

*Ocurrieron 319 EAs porque algunos pacientes reportaron >1 evento.

La suspensión temporal o definitiva del tratamiento por EAs se reportó en 36 pacientes (36,4 %), de los cuales en 27 (75 %) se debió a mielotoxicidad. La trombocitopenia se presentó en el 29,3 % de los casos.

En relación con la causalidad, predominaron los eventos clasificados como posibles seguidos de los probables (fig.).

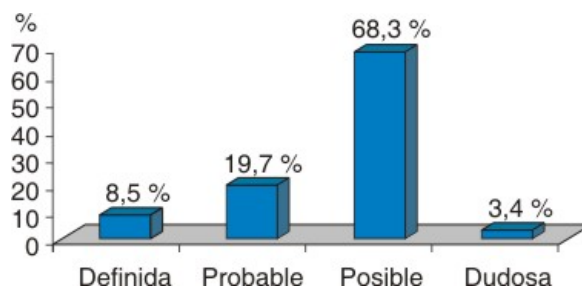


FIG. Relación de causalidad de los EAs.

Discusión

La frecuencia de abandonos por eventos fue superior a lo reportado en los ensayos clínicos con Heberon alfa,⁴ lo cual se debe a que en los estudios de farmacovigilancia se tiende a reportar las reacciones inesperadas o las que tienen una mayor significación para el paciente como es el caso de las que obligan a suspender el tratamiento. Entre los EAs más frecuentemente reportados se encuentra el denominado síndrome gripal. Es usual el desarrollo de tolerancia a este síndrome con el mantenimiento del tratamiento, y puede controlarse con la administración de antiinflamatorios no esteroideos.⁵ El mecanismo básico del aumento de la temperatura por IFN ocurre a través de la interacción con receptores vasculares a nivel hipotalámico y la consiguiente liberación de prostaglandinas pirogénicas.⁶

La supresión reversible de la médula ósea es una de las principales reacciones que puede limitar la duración del tratamiento y la dosis del IFN, y puede expresarse por trombocitopenia, leucopenia, anemia o una combinación de estas. En otros estudios se ha observado que la trombocitopenia se presenta entre el 24 y 50 % de los pacientes que reciben altas dosis.⁵ Por otra parte, las manifestaciones neuropsiquiátricas se presentaron con una frecuencia menor a lo reportado en la literatura, las cuales pueden observarse entre el 30 y 40 % de los pacientes que mantienen el tratamiento durante 6 a 12 meses.⁷ No se reportaron casos de incremento de las transaminasas, lo cual probablemente se debe a la falta de evaluación sistemática de esta variable.

En conclusión, el Heberon alfa R es un fármaco relativamente seguro para el tratamiento de trastornos

hematológicos. Se recomienda hacer extensivo este análisis a otras indicaciones del IFN.

Summary

Experience with the adverse reactions associated with recombinant alpha 2b interferon in hematology

Alpha 2b interferon is a cytokine with antiviral, antiproliferative and immunomodulator activity that has proved to be efficient for the treatment of viral and neoplastic diseases, This paper is aimed at describing the frequency of adverse reactions associated with the administration of alpha R Heberon (recombinant alpha 2b interferon) in hematological diseases. The basic characteristics of the patients, as well as the frequency, intensity and causality relation of the reported events were analyzed. The most common adverse effects were the manifestations of the gripal syndrome that included fever, chills, astenia, myalgia, anorexia and headache. These manifestations are transitory and respond to the treatment with non-steroidal antiinflammatory drugs. Most of the events were from mild to moderate intensity and did not require the suspension of the treatment. To conclude, alpha R Heberon is a relatively safe drug for the treatment of hematological disorders.

Key words: alpha 2b interferon, alpha R Heberon, adverse events, causality relation.

Referencias Bibliográficas

1. Tyring SK. Interferons: biochemistry and mechanisms of action. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(4):1351-3.
2. Jonasch E, Haluska FG. Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical application, and toxicities. *Thes Oncologists.* 2001;6:34-55.
3. Naranjo CA, Shear NH, Busto U. Adverse drug reactions. En: Kalant H, Roschlau WHE, eds. *Principles of medical pharmacology.* 6 ed. New York: Oxford University Press; 1998. p. 791-800.
4. Betancourt BY, Valenzuela C, López-Saura P. Adverse reactions associated with Heberon alpha R. *Bioteología Aplicada.* 2001;18(número especial):E87.
5. Stadler R. Interferon in dermatology. Present-day standart. *Dermatol Clin.* 1998;16(2):377-98.
6. Dinarello. Thermoregulation and the pathogenesis of fever. *Infect Dis Clin North Am.* 1996;10(2):433-9.
7. Fontana RJ. Neuropsychiatric toxicity of antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Dig Dis.* 2000;18(3):107-16.

Recibido: 7 de febrero de 2005. Aprobado: 10 de marzo de 2005.

Lic. *Idalmis Brito Pascual.* Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Calle 200, esquina 21, Atabey, municipio Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.

¹ Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC).

² Especialista de I Grado en Farmacología Clínica. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB).

Experiencia con las reacciones adversas asociadas con el interferon alfa 2b recombinante en hematología

³ Master en Ciencias Matemática, Estadística y Probabilidades. CIGB.

⁴ Doctor en Ciencias Biológicas. CIGB.